

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Las angeitis necrotizantes

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Andres José Díaz Fernández

DIRECTOR:

Alfonso Merchante Iglesias

Madrid, 2015

FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

LAS ANGEITIS NECROTIZANTES

Tesis Doctoral presentada por:

Andrés José Díaz Fernández

Dirigida por el Profesor

Dr. D. Alfonso Merchante Iglesias

Madrid, Octubre 1976

BIBLIOTECA UCM



5309147495



Biblioteca
de Medicina

A mi familia.

A MODO DE PROLOGO

A MODO DE PROLOGO

Cuando inicié mis estudios de Patología Médica, con el llorado Profesor Jiménez Díaz, en octubre de 1962, me incorporé, como Alumno Interno de su Cátedra, al equipo que dirigía el Dr. Merchante.

Desde entonces toda mi vida profesional se ha desarrollado en el Hospital Clínico de San Carlos y en la Clínica de Ntra. Sra. de la Concepción, pero siempre al lado de don Alfonso Merchante. No cabe duda alguna que la mayor parte de mis conocimientos se los debo a él, pero por encima de ello lo que más me atrajo de don Alfonso, y lo que me hizo venerarle como a un padre, fueron sus excelsas cualidades humanas y su enorme cariño por los enfermos y por los alumnos, a los que siempre nos trató como compañeros y amigos.

Ese calor humano, que no había sentido hasta entonces a lo largo de mi carrera, me impresionó de tal modo que ha marcado mi vida y cuando, al terminar mis estudios de Licenciatura, me incorporé como Médico Interno a la Clínica de la Concepción, procuré volcarme siempre con los alumnos que acudían a nuestro Servicio para tratar de enseñarles todo lo que yo iba aprendiendo. Esa línea de actuación he procurado mantenerla desde que, en 1969, obtuve una plaza de Jefe Clínico en la Cátedra II de Patología Médica del Hospital Clínico y mi mayor ilusión ha sido siempre que los alumnos que se encuentren bajo mi dirección tengan conmigo la misma confianza que yo disfruté desde el primer momento con el Dr. Merchante.

Si, como dije anteriormente, mi vida profesional se había desarrollado en el Hospital Clínico y en la Fundación Jiménez Díaz, era lógico mi deseo de realizar mi Tesis Doctoral en ambos Centros y bajo la dirección de don Alfonso Merchante. Este me propuso estudiar el

tema de las *Angeitis* necrotizantes, y gracias a la amabilidad del Profesor López García (que me facilitó el acceso al material del Archivo de la Fundación Jiménez Díaz) y de todas las Cátedras y Departamentos del Hospital Clínico, que me han permitido consultar sus archivos, he podido llevar a efecto mi trabajo. A todos ellos quiero ahora expresar mi agradecimiento.

Pero un trabajo sobre *Angeitis* al lado de su parte clínica, lleva consigo unos estudios histopatológicos, dado que éstos son los que, en definitiva, aclaran el diagnóstico.

Si el director de la tesis, y concretamente de su parte clínica, ha sido el Dr. Merchante, secundado por los Drs. Abad y Rubio que me han aconsejado y ayudado en todo momento, la dirección de la Sección de Anatomía Patológica ha corrido a cargo del Dr. Oliva Aldámiz, sin el cual no podría haber terminado este trabajo. El me ha enseñado a valorar adecuadamente y a llegar a las conclusiones precisas desde el punto de vista histológico, además de facilitarme la mayor parte del material de biopsias y necropsias de esta Tesis.

Junto al Dr. Oliva, la Dra. Rivas Manga y el Dr. Barat me han aconsejado en la forma de obtener el material histopatológico y el último de ellos me ha ayudado pacientemente en la revisión de todas las preparaciones con vistas a la obtención de la mayoría de las fotografías.

Debo agradecer también de todo corazón al Departamento de Anatomía Patológica del Profesor Bullón y, concretamente, a los Doctores Julia Blanco, Armando Martínez y Santiago Ramón y Cajal por facilitarme fotografías y comentar conmigo todos los casos de este trabajo que fueron estudiados en dicho Departamento.

También quiero agradecer al Profesor Gómez Orbaneja sus consejos y orientaciones y a los Drs. Castro Torres y Sánchez-Yus sus valiosas opiniones en lo que se refiere a las *Vasculitis* cutáneas, que me han sido de gran valor para el desarrollo de dicho capítulo. Del mismo modo, el Dr. Oliver Ruiz ha colaborado en los casos de *Enfermedad de Churg-Strauss*.

He podido obtener unos resultados estadísticos, a mi modo de ver interesantes, gracias a la ayuda del Dr. Simón Martín, sin la cual me habría sido muy difícil valorar adecuadamente los resultados.

Cuando el año pasado el Profesor Espinós obtuvo la Cátedra de

la que había estado encargado don Alfonso Merchante desde el fallecimiento del Profesor Jiménez Díaz, yo tenía muy adelantada esta Tesis y le expuse mi deseo de seguir bajo la dirección del Dr. Merchante. El me respondió como lo que es, como un magnífico caballero, y me prometió toda su ayuda. Al agradecer aquí su gesto quiero expresarle también mi mayor afecto y mi decisión firme de trabajar a su lado con todas mis fuerzas y de todo corazón.

Mi gran amigo el Dr. González-Amo ha hecho posible la impresión en forma de libro de mi Tesis, por lo que le estoy inmensamente agradecido.

Por último he de decir que, a lo largo de los cuatro años que ha durado la realización de este trabajo, he tenido momentos de desánimo y abatimiento en los cuales sentí el deseo de abandonar el camino emprendido. Si ello no ha sido así, sin duda se debe a que mi mujer, Rosario, me ha animado constantemente y ha logrado hacerme superar en varias ocasiones esos momentos difíciles. Por eso quiero que sea para ella mi postrer homenaje.

J U S T I F I C A C I O N

J U S T I F I C A C I O N

Tanto la Panarteritis nodosa como el resto de las Arteritis necrotizantes son, en general, procesos relativamente poco frecuentes y además la afectación multisistémica con que suelen presentarse hace que sus manifestaciones clínicas sean usualmente muy variadas, con lo que se hace más difícil su sospecha y, por lo tanto, su diagnóstico, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad, que es cuando se pueden lograr más beneficios de una terapéutica adecuada.

Otra dificultad que se presenta con cierta frecuencia es el diagnóstico diferencial entre los diversos tipos de Arteritis necrotizantes dada la similitud clínica que sobre todo algunos de ellos suelen exhibir.

Por último la etiopatogenia aún muy oscura de muchos de estos procesos hace apasionante el estudio de los mismos.

Hemos podido reunir una casuística bastante amplia y ello nos ha permitido aplicar una serie de métodos estadísticos, que explicamos más adelante, con los cuales hemos obtenido datos muy significativos que permiten, a nuestro juicio, un mejor conocimiento clínico de estas enfermedades y, sobre todo, datos valiosos para su diagnóstico diferencial.

Del mismo modo y dado que la mayoría de los casos han sido estudiados en los últimos años hemos podido valorar el efecto de los tratamientos empleados y juzgar qué medidas terapéuticas pueden ser más eficaces en cada caso.

Y también pensamos que la valoración de los resultados de los estudios anatomopatológicos practicados ha sido muy útil para comprender más acertadamente estas entidades y establecer sus correlaciones anatomo-clínicas.

Por todo ello nos hemos decidido a presentar este trabajo, para aspirar con él a la obtención del Grado de Doctor.

INTRODUCCION Y CLASIFICACION

INTRODUCCION Y CLASIFICACION

Hace poco más de un siglo, en 1866, KUSSMAUL y MAIER (1) describieron por primera vez un proceso cuyo sustrato anatomopatológico se basaba en la afectación inflamatoria difusa de las arterias de mediano y pequeño calibre a nivel de diversos órganos y aparatos, con engrosamientos nodulares de las mismas, al que denominaron "Periarteritis nodosa".

Desde entonces se han descubierto diversas entidades que exhiben un cuadro básicamente similar al de la "Enfermedad de Kussmaul"; todas ellas muestran necrosis e infiltración celular de las paredes vasculares pero tienen matices propios tanto desde el punto de vista clínico como anatomopatológico y etiopatogénico.

MÖNCKEBERG, en 1905, y OPHÜLS (2), en 1923, fueron los primeros que publicaron casos claramente diferenciados de la descripción inicial, pero han sido sobre todo los trabajos de WEGENER (3), CHURG y STRAUSS (4) y ZEEK y colaboradores (5) (6) los que han permitido establecer los tipos fundamentales de las bautizadas por estos últimos con el nombre genérico de "Angeitis necrotizantes".

La doctora ZEEK (5) estableció en su clasificación cinco grupos de Angeitis necrotizantes, a saber: **Angeitis por hipersensibilidad; Angeitis alérgica granulomatosa; Arteritis reumática; Panarteritis nodosa y Arteritis temporal.**

Lo más interesante, a nuestro juicio, de esta clasificación estriba en la individualización de un nuevo grupo de angeitis, hasta entonces englobada dentro de la P. A. N., y cuyas primeras publicaciones son, con toda probabilidad, las ya citadas de Mönckeberg y de Ophüls, que es el de las "Angeitis por hipersensibilidad de Zeek", así llamadas por haberse demostrado la importancia de un mecanismo alérgico en su desencadenamiento.

Los casos de angeitis por hipersensibilidad recopilados por Zeek, además de una serie de diferencias histológicas con la P. A. N. que se señalarán en su momento, tenían la característica clínica de llevar una evolución infausta, falleciendo en la mayoría de los casos en un espacio breve de tiempo y, en general, a causa de insuficiencia renal.

Sin embargo, posteriormente se ha comprobado que muchos enfermos encuadrables

en este apartado no tienen necesariamente un pronóstico fatal, sino que, como indica Mc COMBS (7), muchos de ellos se recuperan total o parcialmente y su curso clínico depende de un cierto número de variables (intensidad y duración de la reacción sobre la pared vascular, localización de la misma, etc...).

Por otra parte, en nuestra opinión, la clasificación de Zeek adolece de no incluir a la granulomatosis de Wegener y a las angeitis con que cursan en ocasiones, el lupus eritematoso diseminado o la artritis reumatoide; si bien es cierto que en estas dos enfermedades la angeitis cuando aparece lo hace de una forma secundaria y en cierto modo esporádica, no lo es menos que en la enfermedad reumática la angeitis también es un fenómeno secundario y a ella se le dedica un apartado en la clasificación de Zeek.

Posteriormente, numerosos autores, entre los que cabe citar a ROSE y SPENCER (8), MOSKOWITZ y colaboradores (9), ALARCON-SEGOVIA y BROWN (10), PEDRO PONS y colaboradores (11), OLIVA y NAVARRO (12) y MARTINEZ L. DE LETONA (13) entre otros, han clasificado las angeitis necrotizantes de acuerdo con su casuística y criterio.

Por nuestra parte creemos que dentro de estos procesos deben establecerse cuatro grupos fundamentales.

En el grupo I incluiremos a la Panarteritis nodosa y haremos tres subgrupos. El subgrupo A, dedicado a la **Panarteritis nodosa clásica**, con manifestaciones cutáneas y de otros aparatos o sistemas; el subgrupo B, para la **Panarteritis nodosa visceral**, en la que no se presentan síntomas cutáneos y, por último, el subgrupo C lo integran los casos de afección exclusivamente cutánea, a veces acompañados de fiebre y cierta repercusión general, pero sin manifestaciones de otros órganos; estos enfermos, que suelen llevar una buena evolución clínica e incluso pueden llegar a la curación total, se catalogan como portadores de una **Panarteritis nodosa cutis**.

DAVSON, BALL y PLATT (14) establecieron dos tipos de Panarteritis nodosa basándose en las lesiones renales que se producen en esta enfermedad y según el calibre de los vasos que se veían comprometidos en ella; las formas macroscópicas y microscópicas de estos autores muestran sin duda unos rasgos diferenciales, pero con posterioridad al trabajo de estos autores se ha visto que la variedad microscópica puede encuadrarse dentro del grupo de angeitis por hipersensibilidad de ZEEK (9) con más propiedad que dentro de la Panarteritis nodosa.

Hay casos con Panarteritis localizada en algunos órganos, sobre todo a nivel del aparato digestivo (vesícula biliar, apéndice) o en genitales (útero), para los que se podría hacer un subgrupo que englobase a las formas localizadas de P. A. N., pero hay que tener presente que si bien algunos de estos pacientes quedan asintomáticos o incluso pueden curar tras la extirpación del órgano afecto, en otros casos tras este primer período de localización se produce una generalización de la enfermedad, como veremos más adelante, y por eso preferimos incluir a estos enfermos en el subgrupo B, es decir dentro de la P. A. N. visceral.

En el grupo II, estudiamos las **Angeitis alérgicas no granulomatosas** que, a su vez, dividimos en dos apartados según que cursen con manifestaciones exclusivamente cutáneas o con un cuadro predominante visceral, aunque en este último caso pueden tener también síntomas cutáneos. Así pues, aquí se incluyen la **Angeitis de Zeek**, la **Púrpura de Schönlein-Henoch** y otras formas con manifestaciones clínicas diversas, pero con evolución más favorable que la Angeitis de Zeek, como el **Síndrome de Cogan** que cursa con queratitis, sordera, vértigo y angeitis por hipersensibilidad.

El denominador común de todos estos procesos es una imagen histopatológica similar que por sí sola no permite diferenciar unos de otros en la mayoría de las ocasiones (15) y que afecta por lo general a vasos de pequeño calibre, incluidos los capilares, en los que a veces es difícil comprobar la existencia de necrosis fibrinoide y sólo se observa una intensa infiltración celular con fenómenos de ruptura nuclear (leucocitoclasia) muy típicos de estos procesos (16).

El grupo III es, quizás, más heterogéneo y en él se incluyen las angeitis que presentan granulomas extravasculares, es decir, las **Angeitis granulomatosas**.

Dentro de este grupo hay que distinguir dos enfermedades claramente diferentes entre sí, aunque hay también formas intermedias de difícil filiación y una tercera que se considera como una variante con algunas peculiaridades.

Se trata, por un lado, de la llamada por CHURG y STRAUSS (4) **Angeitis alérgica granulomatosa**, cuya característica más acusada es, como veremos, la existencia de asma y eosinofilia. Una variedad de la forma típica de la enfermedad de Churg-Strauss es la que cursa sin la formación de auténticos granulomas, sino con una infiltración celular difusa de predominio eosinófilo en los tejidos. ENGFELDT y ZETTERSTROM (17) trataron de individualizarla con el nombre de **Colagenosis eosinofílica**, aunque sin embargo en la actualidad tiende a ser considerada como una forma histológica de la Angeitis de Churg-Strauss; si bien, eso sí, suele llevar una evolución clínica más benigna que la forma granulomatosa.

Completa este grupo la **Granulomatosis de Wegener** que, aunque descrita inicialmente por KLINGER (18), su estudio completo se debe al autor que le dio su nombre. Dentro de ella hay que distinguir una forma generalizada y las formas localizadas que han sido muy bien estudiadas por CARRINGTON y LIEBOW (19) y CASSAN, COLES y HARRISON (20) en los últimos años.

Cabría preguntarse si el llamado "**Granuloma de la línea media**" es o no una forma localizada de la enfermedad de Wegener con posibilidad de evolucionar a la forma generalizada (21).

La existencia de "casos frontera" por presentar caracteres intermedios entre las enfermedades de Churg-Strauss y de Wegener y las posibles relaciones, ya mencionadas, de esta última con el granuloma de la línea media e incluso con el síndrome de Cogan que nosotros incluimos en las angeitis alérgicas han hecho pensar a algunos autores (13)

que esas enfermedades no sean sino variantes de una misma entidad y llevó a FIENBERG (22) (23) a crear hace ya algunos años el concepto de "Granulomatosis patérgica" en el que trataba de incluir a todos estos procesos.

Por último, en el grupo IV colocamos a aquellas enfermedades que sólo ocasionalmente se complican con la aparición de una angeitis necrotizante. Así veremos aquí al lado de la **Arteritis reumática**, que agrava la evolución de la fiebre reumática, las angeitis que pueden observarse en otras colagenosis (lupus eritematoso, artritis reumatoide, esclerosis sistémica).

También en este grupo se inserta la angeitis que aparece en el curso de un tratamiento con corticoesteroides; en este caso cabe preguntarse si la vasculitis se debe a la acción directa de la droga o si es una consecuencia del proceso de fondo que obligó a hacer el tratamiento esteroideo y éste no es el responsable, en último término, de la angeitis. Sin embargo, en algunos procesos como en la artritis reumatoide, se ha podido comprobar que la administración de esteroides favorece la aparición de arteritis necrotizante (24).

Por último, hemos de decir que en las disproteinemias, en especial en la **Púrpura crioglobulinémica** se puede ver también, aunque con cierta rareza, una angeitis con depósito de material fibrinoide en la pared vascular (25).

No incluimos en nuestra clasificación a aquellas angeitis que se producen por la acción directa de los agentes físicos, químicos o bacterianos, dado que su mecanismo de producción y sus manifestaciones clínicas son esencialmente diferentes de los procesos que nos ocupan.

Tampoco incluimos ni a la Arteritis de células gigantes de HORTON (26) ni a la Enfermedad de TAKAYASU. Tienen una personalidad clínica que se aparta notablemente del resto de las angeitis y desde el punto de vista histológico presentan también unas características propias mostrando sólo excepcionalmente fenómenos de necrosis fibrinoide en la pared vascular, por lo que a pesar de que algunos autores las consideran dentro de las angeitis necrotizantes preferimos, de acuerdo con GOMEZ ORBANEJA (16), excluirlas.

Del mismo modo dejaremos también fuera a la **Tromboangeitis Obliterante** cuyo parecido y diferencias con los procesos que nos ocupan serán discutidos en el capítulo de diagnóstico diferencial.

En cuanto a la **Púrpura trombótica trombocitopénica de MOSCHCOWITZ** (27) es preciso señalar que en la actualidad tiende a catalogarse más bien como un síndrome que puede verse como una complicación en el curso de diversas enfermedades. Así se han visto casos en el seno de un lupus eritematoso (28) o en la evolución de aspergilosis, infecciones meningocócicas, virales, etc., por lo que se supone que este síndrome quizás no sea sino una manifestación de coagulación intravascular diseminada (C. I. D.) (29) y por ello no ha sido incluido en nuestra clasificación.

CLASIFICACION DE LAS ANGEITIS NECROTIZANTES

I.—Panarteritis nodosa.

- A) Panarteritis nodosa clásica.
- B) Panarteritis nodosa visceral.
- C) Panarteritis nodosa cutis.

II.—Angeititis alérgicas no granulomatosas.

- A) Con afectación exclusivamente cutánea.
- B) Con afectación visceral y cutánea.
 - Angeititis de Zeek.
 - Púrpura de Schönlein-Henoch.
 - Síndrome de Cogan.
 - Otras angeititis.

III.—Angeititis granulomatosas.

- A) Angeititis alérgica granulomatosa de Churg-Strauss.
 - Forma granulomatosa.
 - Forma de infiltración tisular difusa.
- B) Granulomatosis de Wegener.
 - Forma generalizada.
 - Formas localizadas.

IV.—Angeititis en otros procesos.

- A) Arteritis reumática.
- B) Angeititis de otras colagenosis.
 - Angeititis lúpica.
 - Angeititis de la artritis reumatoide.
 - Angeititis de la esclerosis sistémica.
- C) Angeititis por corticosteroides.
- D) Angeititis de las disproteinemias (púrpura crioglobulinémica y otras).

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS

A) Material:

Consta de 68 enfermos distribuidos de la siguiente manera:

Panarteritis nodosa	29 casos.
Angeitis granulomatosa de Churg-Strauss... ..	7 casos.
Granulomatosis de Wegener	3 casos.
Angeitis alérgicas cutáneas	5 casos.
Angeitis alérgicas cutáneo-visceralas	4 casos.
Purpura de Schönlein-Henoch	16 casos.
Angeitis lúpica	3 casos.
Angeitis reumática	1 caso.

Procedencia de los casos:

La mayoría de los protocolos pertenecen al Archivo de la Fundación Jiménez Díaz, a excepción de los siguientes:

Casos C.S-1, S.H-12, S.H-13, S.H-14 y S.H-16, a la Cátedra II de Patología Médica de la Universidad Complutense.

Casos P-29, A.C-1 y S.H-15, que fueron estudiados conjuntamente en la Cátedra II de Patología Médica y en la Cátedra de Dermatología del Profesor Gómez-Orbaneja.

Caso P-7, en la Cátedra II de Patología Médica y en la Cátedra de Patología General (Prof. Casas).

Casos P-8 y A.C.V-2, procedentes de la Cátedra III de Patología Médica (Prof. Díaz Rubio).

Caso W-3, del Departamento de Regulación Humoral del Hospital Clínico de San Carlos (Dra. D'Ocón).

Caso P-18, del Dr. M. Serrano Ríos.

Caso P-21. del Dr. M. Aguirre Jaca.

Caso P-28, del Dr. A. Merchante Iglesias.

A todos los Profesores y Doctores, que me han facilitado los protocolos de sus enfermos y sin los cuales habría sido imposible realizar este trabajo, quiero expresarles mi más sincero agradecimiento.

Selección de los casos:

Se han recogido solamente aquellos protocolos en los que los enfermos no sólo habían sido minuciosamente estudiados desde el punto de vista clínico, analítico y radiográfico, sino que tenían también estudios anatomopatológicos (por biopsia o por necropsia), que permitían asegurar el diagnóstico de su proceso.

Por ello hemos rechazado seis casos de Panarteritis nodosa, comprobada histológicamente por ser incompletos los datos clínicos y analíticos de sus respectivas historias clínicas.

Cinco casos de probable Panarteritis nodosa se han eliminado por carecer de estudio histológico o ser éste negativo. Lo mismo ha ocurrido con un caso de posible Granulomatosis de Wegener y con nueve de Púrpura de Schönlein-Henoch que carecían de estudio histológico.

Sólo hemos seleccionado algunos casos de angeitis cutáneas, aunque este tipo de procesos no es infrecuente porque pensamos que su estudio, con más conocimiento de causa, entra dentro del campo de la Dermatología; por eso sólo los hemos incluido aquí a título de ejemplo.

En cuanto a la angeitis del lupus eritematoso y a la de la fiebre reumática exponemos una casuística reducida pero, a nuestro juicio, bastante significativa.

Los casos de Panarteritis nodosa se han dividido en tres grupos (clásica, visceral y cutis) a tenor de lo expuesto anteriormente en el Capítulo "Introducción y clasificación" y hemos procedido del mismo modo al considerar la Granulomatosis de Wegener, con sus formas localizadas y la Angeitis de Churg-Strauss con sus variedades histológicas, granulomatosa y difusa.

B) Métodos:

1.º **Historia clínica:** Se han recogido los datos de anamnesis y exploración reseñándolos por aparatos para poder analizarlos y comprobarlos con mayor facilidad; no obstante, y para un mejor conocimiento de la evolución del proceso en cada caso, se ha señalado la fecha del comienzo de la enfermedad y el primer síntoma.

2.º Métodos analíticos:

a) **Hemograma.**—La determinación de la hemoglobina se ha realizado habitualmente por el **método de cianmetahemoglobina**; el hematocrito con el **micrométodo de Wintro-**

be; la cifra de hematíes, leucocitos y plaquetas por **contaje en cámara, según Neubauer**; la velocidad de sedimentación por el **método de Westergren modificado** y el examen hematológico con tinción según el **método de GIEMSA** (30).

A partir de 1971 se ha utilizado el **contaje con el aparato COULTER modelo "S"** (31)

Hemos considerado que, para los varones, existía **anemia** cuando la cifra de hemoglobina era inferior a 14 grs. por 100 y, para las hembras, cuando descendía por debajo de 12 grs. por 100.

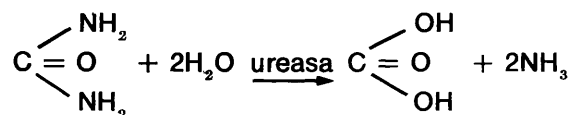
Se catalogó como **leucocitosis** siempre que la cifra de leucocitos superó los 10.000 por mm³ (o microlitro, que es más correcto) y como **leucopenia** valores leucocitarios inferiores a 4.000.

Como **eosinofilia** se valoró la existencia de más de 250 eosinófilos por microlitro y como elevación de la velocidad de sedimentación, **discreta** de 15 a 30 mm por hora, **moderada** de 30 a 60 y **marcada** por encima de 60 mm/hora.

b) Función renal y análisis de orina, determinación de urea y aclaramiento uréico.—

Se ha realizado por dos métodos diferentes, según los casos.

En la mayoría de los enfermos se ha utilizado el método clásico de determinación de urea por **hipobromito**, pero en las determinaciones realizadas en los últimos años se ha utilizado un método de autoanálizador con ureasa, en el cual el NH₃ que se produce tras el desdoblamiento de la urea según la reacción:



Se puede medir por diversas formas automatizadas o no (32).

Es preciso tener en cuenta que los valores obtenidos con el método de autoanálizador de ureasa corresponden al BUN (nitrógeno ureico de la sangre) y que, por lo tanto, para hallar la equivalencia de las cifras así obtenidas con las de urea por el método clásico

sico hay que multiplicar los valores obtenidos con ureasa por $\frac{60}{28}$ (2,14), donde 60 es el peso molecular de la urea y 28 el de los átomos de nitrógeno que contiene la molécula de urea.

Así, si por el método de ureasa hemos obtenido una cifra de 19 mg. por 100, este valor equivale a 40,66 mg. por 100 por el método clásico.

$$19 \times \frac{60}{28} = 19 \times 2,14 = 40,66.$$

Creatinina en sangre y aclaramiento de creatinina.—Las determinaciones se han hecho por el método de Jaffé, o una modificación del mismo con automatización (32).

Aunque con reservas, por la existencia de variaciones en la excrección de creatinina de unos sujetos a otros y de unas situaciones a otras (33), creemos que las determinaciones de creatinina en sangre y del aclaramiento de creatinina son las más adecuadas para la medida de la función renal por su sencillez y eficacia.

Hemos considerado como normales valores de urea plasmática no superiores a 40 mg. por 100 por el método clásico y no superiores a 20 mg. por 100 por el de ureasa. En cuanto a la creatinina en sangre, entre 0,6 y 1,2 mg. por 100.

Por lo que respecta al aclaramiento ureico se ha considerado el 100 por 100 teórico de función renal al aclaramiento de 70 ml/minuto o superior en M. B. C. (es decir, con un volumen minuto superior a 2 ml.) y a un aclaramiento de 53 ml/minuto o superior en S. B. C.

Y el aclaramiento de creatinina igual o superior a 120 ml/minuto se ha tomado como 100 por 100 teórico de función renal, para una superficie corporal de 1,73 m², corrigiendo los datos obtenidos en relación con las medidas corporales sobre todo en niños.

Se ha catalogado de **función renal reducida** a aquellos enfermos con cifras de urea de 40 a 80 mg. por 100 y/o aclaramiento ureico o de creatinina de un 25 por 100 a un 75 por 100. Y se ha considerado **función renal muy reducida** cuando la urea era superior a 80 mg. por 100 y los aclaramientos de urea o creatinina inferiores al 25 por 100.

Análisis de orina:

Aparte de la determinación de la densidad urinaria, considerando la isostenuria continuada (densidad = 1010) como una alteración importante de la función renal (que siempre ha ido paralela con unos aclaramientos de creatinina o urea notablemente reducidos) y del pH, nos ha interesado descartar sobre todo la existencia de **proteinuria discreta** (de 0,3 a 2 gr/l.) o **importante** (superior a 2 gr/l.) como dato muy significativo y precoz de enfermedad renal, utilizando el método del ácido sulfosalicílico preferentemente.

Se ha investigado la existencia de glucosuria de forma rutinaria y sobre todo en los enfermos que estaban sometidos a tratamiento con glucocorticoides para despistar precozmente la aparición de una diabetes esteroidea.

Por último, se han realizado exámenes en fresco del sedimento urinario y recuento en cámara, bien según la técnica de Addis, con orina de doce horas, o según la de Hamburger, con orina de tres horas.

Hemos considerado **hematuria** a una cifra de hematíes en el sedimento superior a

4 por campo y superior a 1.000 por volumen minuto o a 1.000.000 por día, en el recuento en cámara.

En cuanto a la cifra de leucocitos en el sedimento urinario se han tomado como normales valores inferiores a 5 por campo en el hombre y a 10 por campo en la mujer, y en cámara no deben contarse más de 1.000 por volumen minuto y a lo sumo 2.000.000 por veinticuatro horas.

La existencia de cilindros hialinos (hasta 5.000 por día) se ha considerado normal y como patológico la presencia de cilindros hialinos-granulosos, granulosos, hemáticos o céreos.

c) **Estudio de las proteínas plasmáticas.**— Se ha realizado fundamentalmente por electroforesis, inicialmente en papel y en los enfermos que se han estudiado en los últimos ocho años se ha utilizado el acetato de celulosa que a su rapidez y mayor poder de separación de las diferentes fracciones une el hecho de una mejor visualización.

En algunos casos se han estudiado las diversas inmunoglobulinas por **Inmunolectroforesis**, bien en agar-gel o en acetato de celulosa.

Hemos considerado como normales los valores que se citan a continuación (35):

Proteínas totales	...	De 6 a 8,3 gr/100 ml.
Albúmina	...	De 3,2 a 5,6 gr/100 ml.
Alfa-1 globulina	...	De 0,1 a 0,4 gr/100 ml.
Alfa-2 globulina	...	De 0,4 a 1,2 gr/100 ml.
Beta-globulina	...	De 0,5 a 1,1 gr/100 ml.
Gamma-globulina	...	De 0,5 a 1,6 gr/100 ml.
Inmunoglobulinas:		
	IgG	De 0,8 a 1,50 gr/100 ml.
	IgA	De 0,05 a 0,2 gr/100 ml.
	IgM	De 0,04 a 0,12 gr/100 ml.
	IgD	De 0,5 a 3 mg/100 ml.

d) **Estudio del factor reumatoide.**—Se ha realizado mediante el **test de Waaler-Rose** (aglutinación de hematíes sensibilizados de carnero) y en ocasiones con el test de fijación de látex.

Hemos dado como positivos títulos de aglutinación superiores al 1/32.

e) **Investigación del fenómeno L. E.**—Se ha realizado normalmente según la técnica de desfibrinación y rotación o con el método rotatorio de ZINKHAM y CONLEY (36). En los casos estudiados en los últimos años se ha complementado este estudio con la investigación de anticuerpos antinucleares (37).

f) **Serología de lúes.**—Dado el hecho cierto de falsas positividades de la serología

de lúes en algunos procesos de naturaleza o realización inmunológica se ha estudiado en algunos casos, mediante los test de Meinicke, Kahn y V. D. R. L.

g) **Investigación del antígeno Australia.**—En los últimos años a raíz de la publicación de algunos casos de Panarteritis nodosa en los que se comprobó una positividad del antígeno Australia (o HbAg) (38), se ha investigado la existencia de este antígeno en algunos casos de angeitis necrotizantes, por métodos de fijación de complemento y técnicas de hemaglutinación pasiva sobre todo (39).

3.º **Métodos radiológicos.**—Habida cuenta de la frecuencia de lesiones pleuropulmonares (derrame pleural, condensaciones parenquimatosas, cavitación, etc.), que pueden observarse en diversos tipos de angeitis necrotizantes (40), se ha realizado de forma sistemática un estudio radiográfico de tórax a todos los enfermos, con excepción de algunos que padecían una angeitis exclusivamente cutánea, sin ninguna otra manifestación clínica.

Independientemente de esto se han realizado radiografías gastroduodenales, pie-lografías, colecistografías, etc., siempre que la anamnesis y la exploración clínica hicieron sospechar la existencia de patología orgánica a nivel de esas zonas.

Aunque es sabida la importancia de los estudios de opacificación vascular (arteriografías, etc.), en determinadas circunstancias con el fin de visualizar la presencia de aneurismas (41), no contamos en nuestra casuística con exámenes de este tipo.

4.º **Otros métodos de exámenes clínicos.**—Siempre que ha existido hipotensión o hipertensión arteriales, arritmia, disnea u opresión precordial, se ha realizado un electrocardiograma.

Cuando ha habido datos clínicos de afectación del Sistema Nervioso Central, se ha practicado un electroencefalograma.

Y si existían elementos de juicio que hiciesen sospechar una neuropatía periférica, se ha procurado hacer un electromiograma, aunque en situaciones muy claras y, en ocasiones, por dificultades de orden técnico se ha prescindido de esta exploración.

6.º **Métodos histológicos.**—Todos los casos estudiados tienen estudio histológico que ha permitido asegurar el diagnóstico del proceso, como señalábamos previamente al hablar de la selección del material.

La mayoría de los exámenes son biopsias, a veces múltiples (describiremos las zonas de toma de biopsia más adelante al detallar los resultados de cada grupo de enfermos). Pero en once casos (siete de P. A. N., uno de granulomatosis de Wegener, uno de enfermedad de Churg-Strauss y dos de lupus eritematoso) se realizaron sendas autopsias, lo que representa un 16,17 por 100 del total y 73,33 por 100 de los que tenemos constancia de su fallecimiento, que son quince enfermos.

Se han realizado diversos tipos de estudios histológicos. Para los exámenes habi-

tuales el material se incluyó en parafina; se realizaron cortes de seis micras y se hicieron tinciones de hematoxilinaeosina, P. A. S., tricómico de Masson con verde luz, van Gieson, estudio de fibras elásticas con la técnica de Gallego y en ocasiones con la de Weigert y en algunos casos técnicas de metacromasia, usualmente con azul de toluidina que tiñe el material fibrinoide de un color rojo discreto (42). También se han utilizado técnicas de Inmunofluorescencia (43) para lo cual se emplea material en fresco, se congela en nitrógeno líquido y se hacen cortes con el criostato. Se utilizan antisueros animales anti-gamma globulina de la casa Hyland empleando los anti-IgC, anti-IgM, anti-IgA, anti-B₁-C y anti-fibrinógeno.

Por último, en un caso de angeitis alérgica cutánea visceral se realizó estudio de nervio con microscopía electrónica, haciendo la fijación en glutaraldehído al 3 por 100, la postfijación en tetróxido de osmio al 2 por 100, la tinción con acetato de uranio, la inclusión en araldita, el montaje en rejillas previo cortes con el ultramicrotomo y el contraste con citrato de plomo de REYNOLDS (44). La observación se realizó con microscopio electrónico Zeiss EM-94.

6.º Métodos estadísticos.—Como forma de resumen de los datos obtenidos a partir de los datos clínicos se han utilizado el cálculo de porcentajes como forma usual de trabajo.

No obstante y para cuantificar las propiedades de los diferentes grupos de procesos se han utilizado diversas técnicas estadísticas, tendentes a clarificar aún más los anteriores grupos.

Pruebas estadísticas usadas.—Como norma general hemos utilizado pruebas no paramétricas (SIEGEL, 1956) (45), debido fundamentalmente a dos motivos:

1.—Porque las suposiciones en que se basan la mayoría de las pruebas de significación paramétrica no son adecuadas para la naturaleza de nuestros datos.

2.—El preferir no hacer suposiciones previas acerca de la distribución de los anteriores datos y así dar mayor generalidad a las conclusiones.

Para dar una mayor seguridad a las conclusiones siempre hemos utilizado en lo posible dos pruebas de significación de entre las tres utilizadas en el presente trabajo, que son:

1.—Prueba de la probabilidad exacta de Fisher.

2.—Prueba de la χ^2 para dos muestras independientes.

3.—Prueba de la mediana.

Prueba de la probabilidad exacta de Fisher.—Es una técnica no paramétrica descrita por FISHER en 1934 (46) y que tiene su máxima utilización cuando quieren ser comprobados dos grupos experimentales independientes y en los cuales los datos se distri-

buyen según presenten o no una propiedad. El procedimiento a realizar es en resumen el siguiente:

1.—Distribuir las frecuencias observadas de un atributo (vg., poseer o no anemia) en las dos muestras, en una tabla de 2×2 :

I	II
A	C
B	D

En ella I y II presentan los grupos experimentales. A es el número de personas que presentan el atributo, en el grupo I, y B es el número de las que no lo presentan en ese grupo. C y D poseen el mismo significado, pero para el grupo II. N es el número total de sujetos ($N = A + B + C + D$).

2.—En el anterior cuadro se determinan los totales marginales ($A + B$, $C + D$, $A + C$, $B + D$).

3.—Se determina la posibilidad exacta de obtener el conjunto particular de frecuencias que aparecen en el cuadro y que es:

$$p = \frac{(A + B) ! (C + D) ! (A + C) ! (B + D) !}{N ! A ! B ! C ! D !}$$

Esto es, la probabilidad exacta de la ocurrencia observada se encuentra tomando la proporción del producto de los factoriales de los cuatro totales marginales y el producto de los factoriales de las frecuencias de las casillas multiplicado por el factorial de N.

4.—Decisión acerca de si se rechaza la hipótesis que ambos grupos son idénticos y a qué nivel de significación, el cual se obtiene para una prueba de rechazo de dos colas, multiplicando el valor obtenido de p por 2, obteniendo entonces el nivel de significación. Nosotros hemos dado como valor para decidir que dos grupos son diferentes, niveles de significación de $p \leq 0,01$.

La prueba de la χ^2 para muestras independientes.—Esta prueba de significación estadística generalmente se usa cuando queremos poner a prueba que los dos grupos difieren con respecto a alguna característica. Nosotros en el presente trabajo la hemos usado para datos dispuestos en una tabla de contingencia de 2×2 obtenida como en

la prueba anterior, pero usando la fórmula:

$$N \left([AD - BC] - \frac{N}{2} \right)^2$$

$$(A + B) (C + D) (A + C) (B + D)$$

ésta se distribuye con 1 grado de libertad y el valor obtenido se compara con el que nos da la tabla de la chi-cuadrada para 1 grado de libertad y siempre que la probabilidad obtenida sea menor que 0,01 rechazamos la hipótesis de que ambos grupos son idénticos.

Para nuestros casos los valores que deben ser obtenidos son para una $p = 0,01$ una $\chi^2 \geq 5,41$, y para $p = 0,05$ una $\chi^2 \geq 2,71$.

Prueba de la mediana.—Es un procedimiento para probar si dos distribuciones difieren en su tendencia central. De una forma más concreta esta prueba nos informa acerca de la probabilidad de que dos grupos independientes (no necesariamente del mismo tamaño) se hayan tomado de poblaciones con la misma mediana. La hipótesis alterna puede ser que la mediana de una población es diferente de la de la otra (prueba de dos colas) o que la mediana de una población es más alta que la de la otra (prueba de una cola).

Nosotros la hemos utilizado en el presente trabajo para diferenciar las distribuciones de las edades en que se presentan las diferentes angeitis.

En el método a seguir, se hace caso omiso a la forma de distribución teórica que siguen nuestros datos. Lo primero a realizar es combinar todos los datos de los dos grupos y calcular la mediana combinada de ambos. La mediana de un conjunto de datos es el valor central de la de esta distribución obtenida después de colocar los datos ordenados desde el valor mayor al menor; vg., si tenemos 11 datos ordenados desde el mayor al menor, la mediana sería el valor que ocupa la posición 6, esto es, existen 5 mayores que él y 5 por debajo de él.

Una vez obtenida la mediana conjunta se construye un cuadrado 2×2 :

I	II
A	C
B	D
n_1	$n_2 = N$

donde B y A son el número de valores del grupo I mayores y menores, respectivamente,

que la mediana combinada. D y C son el número de valores que son mayores y menores, respectivamente, en el grupo II, que la mediana combinada. $N = n_1 + n_2$ siendo n_1 = número de valores del grupo I y n_2 = número de valores del grupo II.

A y B bajo la hipótesis nula de que los grupos I y II poseen la misma mediana se distribuyen según la distribución hipergeométrica (MOOD, 1950) (47).

$$p(A, B) = \frac{\frac{(A+C)!}{A!C!} \frac{(B+D)!}{B!D!}}{\frac{(n_1+n_2)!}{A+B!n_2!}}$$

Si tenemos que un número de casos $n_1 + n_2$ es mayor que 40, se usa la chi-cuadrada corregida para continuidad:

$$N \left([AD - BC] - \frac{N}{2} \right)^2$$

$$= \frac{1}{(A+B)(C+D)(A+C)(B+D)}$$

Cuando $n_1 + n_2$ es menor que 20 se usa la prueba de probabilidad exacta de Fisher.

R E S U L T A D O S

PANARTERITIS NODOSA

Edad: La mayor incidencia, dentro de nuestros 29 enfermos, se encuentra entre los 40 y 49 años, con seis casos (20,60 %). Cinco pacientes (17,24 %) tenían de 10 a 19 años y otros tantos de 30 a 39. Hemos observado cuatro casos entre los 20 y 29 años y sólo tres (70,34 %) en cada una de las décadas a partir de los 50 años (véase tabla I).

El enfermo más joven tenía 14 años y el mayor 76.

La mediana ha sido de 42 años (tabla III).

Sexo: Existe una diferencia apreciable a favor del sexo masculino, ya que 21 casos (72,41 %) son hombres y sólo 8 (27,59 %) mujeres. Por tanto la relación hombre/mujer es de 2,62/1 (ver tabla I).

Distribución por tipos de P. A. N. y sexo: Considerando tres variedades fundamentales de panarteritis nodosa, **Clásica** (con afección cutánea y visceral); **Visceral** (sin lesiones cutáneas) y **Cutis** (sin lesiones viscerales), hemos visto que la mayor parte de los enfermos se incluyen dentro de la P. A. N. clásica (el 62,07 %), mientras que sólo cuatro (el 13,79 %) son formas cutáneas y los siete restantes pertenecen a la variedad Visceral.

En la forma clásica la relación varón/hembra es de 3,5/1; en la Visceral de 6/1 y sólo en la P. A. N. Cutis se invierte la proporción que es de 1/3 (ver tabla II).

Tiempo de evolución antes del diagnóstico: Nueve enfermos (31,03 %), de los que cuatro pertenecían a la forma clásica y cinco a la Visceral fueron diagnosticados en los cuatro primeros meses del proceso.

Siete casos (24,14 %) llevaban de cinco a nueve meses con la enfermedad en el momento del diagnóstico y en otros cuatro se llegó a éste cuando habían pasado entre los diez y los catorce meses desde el comienzo de su sintomatología.

TABLA I:

PANARTERITIS DONOSA
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO
Número de enfermos

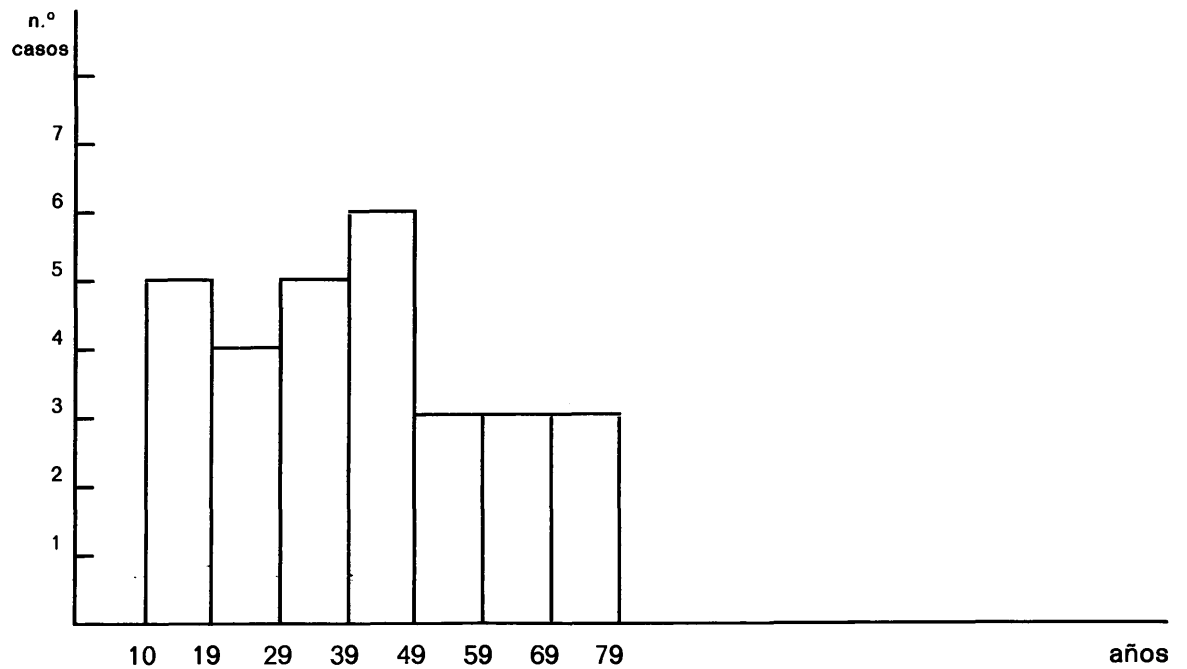
Edad (años)	Varones	Hembras	Total	Porcentaje
10 a 19	3	2	5	17,24
20 a 29	2	2	4	13,79
30 a 39	4	1	5	17,24
40 a 49	5	1	6	20,69
50 a 59	3	—	3	10,34
60 a 69	1	2	3	10,34
70 a 79	3	—	3	10,34
Total..	21	8	29	
Porcentaje	72,41	27,59		

TABLA II:

Tipo	Varones	Hembras	Total	Porcentaje
Clásica	14	4	18	62,07
Visceral	6	1	7	24,14
Cutis	1	3	4	13,79

TABLA III:

PANARTERITIS NODOSA
N = 29
MEDIANA = 42 años



En resumen: 20 pacientes (68,96 %) se diagnosticaron en los primeros catorce meses de evolución de la panarteritis. Dos más llevaban entre veinte y veinticuatro meses enfermos al obtenerse el diagnóstico seguro, y por último, en siete casos (24,14 %) se comprobó la naturaleza del proceso después de haber pasado más de dos años desde que se inició éste (ver tabla IV).

Cuadro Clínico:

a) **Primer síntoma:** En nuestra casuística el cuadro clínico comenzó con fiebre o con lesiones cutáneas en la mayoría de los casos. Diez pacientes (34,48 %) iniciaron su sintomatología con fiebre y otros diez con signos cutáneos; de estos últimos lo más frecuente ha sido observar nódulos subcutáneos (seis casos).

En cinco pacientes el primer síntoma consistió en afectación articular. En dos tan sólo (6,89 %) la primera manifestación fue una intensa repercusión general y, por último, un enfermo debutó con un cuadro de hemoptisis (tabla V).

Síntomas y signos por aparatos: En este apartado incluimos también los datos obtenidos en las diversas exploraciones radiológicas, electrocardiográficas y electromiográficas practicadas.

El síntoma más frecuente ha sido la fiebre que la hemos observado en 24 pacientes (el 82,76 %), de los que en 20 llegó a ser alta, por encima de 38,5° C, y en los cuatro restantes fue sólo moderada. Sólo cinco enfermos de P. A. N. cursaron sin fiebre, lo que representa el 17,24 por 100 del total.

La afectación cutánea sigue a la fiebre en orden de frecuencia (72,41 %). De los 21 pacientes que presentaron lesiones de la piel, catorce cursaron con nódulos subcutá-

TABLA IV:

PANARTERITIS NODOSA

TIEMPO DE EVOLUCION ANTES DEL DIAGNOSTICO

TIPOS CLINICOS

Meses	Clásica	Visceral	Cutis	Total	Porcentaje
0 a 4	4 casos	5 casos	— casos	9 casos	31,03
5 a 9	5 "	1 "	1 "	7 "	24,14
10 a 14	4 "	— "	— "	4 "	13,79
Primeros 14	13 "	6 "	1 "	20 "	68,96
15 a 19	— "	— "	— "	— "	—
20 a 24	2 "	— "	— "	2 "	6,90
Más de 25	3 "	1 "	3 "	7 "	24,14

TABLA V:

PRIMER SINTOMA	
Número de casos	
Fiebre	10
Lesiones cutáneas	10
— Nódulos subcutáneos	(6)
— Livedo racemosa..	(2)
— Pápulas	(1)
— Lesiones necróticas	(1)
Artropatías	5
— Artritis... ..	(3)
— Artralgias... ..	(2)
Repercusión general	2
Mononeuritis múltiple	1
Hemoptisis	1

Nota: Entre paréntesis, las cifras parciales de cada grupo.

neos, en tres hubo livedo racemosa o reticular, y en otros tantos máculas y lesiones ulcerosas; sólo en un caso aparecieron pápulas, petequias o prurito y dos enfermos tuvieron en algún momento de su evolución fenómeno de Raynaud.

En 17 casos (58,62 %) hubo repercusión general, acusada en once y moderada en los seis restantes.

Dieciséis enfermos tuvieron sintomatología neurológica y de ellos quince cursaron con mononeuritis múltiple.

En dos pacientes apareció estupor más o menos acusado; uno de los enfermos tuvo un ictus transitorio y otro un cuadro meníngeo, que inicialmente se catalogó como viral y luego se comprobó que la paciente tenía una P. A. N.

También hemos observado con bastante frecuencia manifestaciones digestivas en los enfermos con panarteritis nodosa, ya que quince de nuestros pacientes, es decir el 51,72 por 100 del total, presentaron sintomatología relacionada con este aparato.

Hemos separado los casos que cursaron con dolor abdominal inespecífico de aquellos otros en que las molestias dolorosas estaban en relación con un úlcus gastroduodenal.

En ocho pacientes hubo molestias dolorosas inespecíficas, y en tres, úlcus gastroduodenal. Estos tres enfermos fallecieron, a su vez, de sendas hemorragias digestivas.

Un solo caso cursó con signos de colecistitis, comprobándose que el proceso estaba inicialmente localizado en la vesícula biliar, si bien se generalizó con posterioridad.

En otro enfermo apareció ictericia.

Por último, seis pacientes mostraron hepatomegalia.

El aparato locomotor se ha visto afectado en nuestra casuística en la misma proporción que el digestivo.

Quince enfermos tuvieron síntomas articulares, ocho en forma de poliartalgias, seis con poliartritis y en el caso restante sólo hubo inflamación de una articulación.

En once enfermos (37,93 %) apreciamos afectación cardiocirculatoria. De ellos, siete (24,14 %) cursaron con hipertensión arterial. En tres, aparecieron signos de miocardiopatía difusa, con insuficiencia cardíaca en dos casos y episodios de taquicardia paroxística en un enfermo.

Dos pacientes fallecieron de fibrilación ventricular y uno de infarto de miocardio con shock cardiogénico.

Sólo en ocho casos hemos comprobado sintomatología relacionada con el aparato urinario, lo que equivale al 27,59 % de la totalidad de nuestros pacientes. En seis de ellos surgieron edemas; en cuatro hubo oliguria, en tres hematuria macroscópica y en uno polakiuria.

También ocho enfermos presentaron síntomas respiratorios. En seis de ellos hubo disnea y en otro la disnea se acompañó de auténticas crisis de asma bronquial, lo que hizo sospechar que padeciera una enfermedad de Churg-Strauss. Un paciente tuvo hemoptisis que, como ya dijimos anteriormente, fue además el primer síntoma de la enfermedad.

En tres pacientes surgieron imágenes de condensaciones pulmonares en la radiografía de tórax y en dos existió también derrame pleural.

En seis pacientes (20,69 %) hemos encontrado adenopatías o esplenomegalia. Cuatro de ellos tenían adenopatías y tres moderada esplenomegalia.

Por último, en un enfermo comprobamos la existencia de epididimitis y otro cursó con impotencia coeundi, producida con toda verosimilitud por afectación neurológica (tabla VI).

TABLA VI:

PANARTERITIS NODOSA
DATOS CLINICOS Y RADIOLOGICOS

	Número de casos	Porcentaje
	Número de casos	Porcentaje
Fiebre	24	82,76
— Alta	20	68,97
— Moderada	4	13,79
Afectación digestiva	15	51,72
— Dolor abdominal inepescif.	8	27,58
— Ulcus gastroduodenal	3	10,34
— Hemorragia digestiva	3	10,34
— Ictericia	1	3,45
— Colecistitis	1	3,45
— Hepatomegalia	6	20,69
Afectación cutánea	21	72,41
— Nódulos	14	48,26
— Livedo racemosa o retic.	3	10,34
— Máculas	3	10,34
— Ulceras	3	10,34
— F. de Raynaud	2	6,90
— Petequias	1	3,45
— Pápulas	1	3,45
— Prurito	1	3,45
Afectación de S. N.	16	55,17
— Mononeuritis múltiple	15	51,72
— ACVA	1	3,45
— Estupor	2	6,90
— Meningismo	1	3,45
— Mialgias	3	10,34
Afectación circulatoria	11	37,93
— Hipertensión arterial	7	24,14
— Miocardiopatía difusa	3	10,34
— Insuficiencia cardíaca	2	6,90
— Fibrilación ventricular	2	6,90
— Taquicardia paroxística	1	3,45
— Infarto de miocardio	1	3,45

PANARTERITIS NODOSA
DATOS CLINICOS Y RADIOLOGICOS (continuación)

	Número de casos	Porcentaje
Afectación respiratoria	8	27,59
— Disnea	6	20,69
— Condensaciones pulmonares	3	10,34
— Derrame pleural	2	6,90
— Asma	1	3,45
— Hemoptisis	1	3,45
Afectación articular	15	51,75
— Poliartralgias	8	27,59
— Poliartritis	6	20,69
— Monoartritis	1	3,45
Afectación de A. urinario	8	27,59
— Edemas	6	20,69
— Oliguria	4	13,79
— Hematuria	3	10,34
— Polaquiuria	1	3,45
Afectación de S. endocrino y gonadal	2	6,90
— Epididimitis	1	3,45
— Impotencia coeundi	1	3,45
Afectación de bazo y ganglios linfáticos	6	20,69
— Adenopatías	4	13,79
— Esplenomegalia	3	10,34
Repercusión general	17	58,62
— Acusada	11	37,93
— Moderada	6	20,69

TABLA VII:

PANARTERITIS NODOSA
DATOS ANALITICOS.—I

I.—Hematología (hallazgos iniciales).

	Número de casos	Porcentaje
Anemia	13	44,88
Leucocitosis	15	51,72
Eosinofilia	9	31,79
Aumento de V. de S.		
— Discreto	4	13,79
— Moderado	9	31,03
— Marcado	12	41,98

Nota.—Anemia: En varones: Hb < 14 grs. por 100 (86 %).

En hembras: Hb < 12 grs. por 100 (80 %).

Leucocitosis: Cifra de leucocitos superior a 10.000 mm³.

Eosinofilia: Cifra de eosinófilos superior a 250 mm³.

Aumento de V. de S.:

— Discreto: superior a 15 mm/hora.

— Moderado: superior a 30 mm/hora.

— Marcado: superior a 60 mm/hora.

TABLA VIII:

PANARTERITIS NODOSA
DATOS ANALITICOS.—II

II.—Función renal y análisis de orina (hallazgos iniciales).

	Número de casos	Porcentaje
Función renal: Normal	19	65,52
— Reducida	8	27,59
— Muy reducida	2	6,90
Orina		
— Proteinuria		
— Discreta	8	27,59
— Importante	—	—
— Sedimento		
— Normal	18	62,07
— Hematuria	10	34,48
— Leucocituria	8	27,59
— Cilindruria	6	20,69

Nota.—Función renal normal: Urea menor de 40 mg. por 100 y/o Ccr o Van Slyke normales.

Función renal reducida: Urea de 40 a 80 mg. por 100 y/o Ccr o Van Slyke 25 a 75 por 100.

Función renal muy reducida: Urea superior a 80 mg. por 100 y/o Ccr o Van Slyke inferior a 25 por 100.

Proteinuria discreta: De 0,3 a 2 gr/l.

Proteinuria importante: Superior a 2 gr/l.

Datos analíticos.—Expresamos aquí los resultados de los análisis practicados en el primer ingreso de los enfermos, cuando se llegó al diagnóstico del proceso. Las variaciones más importantes que sobre los mismos observamos con posterioridad se recogen en el apartado donde se estudia la evolución de los enfermos.

I.—**Hematología:** Hemos encontrado anemia en trece pacientes (44,88 %) y leucocitosis en quince (51,72 %). La incidencia de eosinofilia ha sido algo inferior (31,79 %) ya que sólo fue observada en nueve enfermos.

Sin embargo el incremento de la velocidad de sedimentación ha sido el hallazgo hematológico más frecuente. Un total de 25 casos lo presentaron (86,20 %). De ellos fue discreto en cuatro, moderado en nueve y marcado en doce pacientes (ver tabla VII).

II.—**Función renal y análisis de orina:** En 19 enfermos la función renal fue inicialmente normal, y sólo en 10 (34,48 %) estaba alterada a su ingreso. De estos últimos, en dos estaba muy reducida y en los ocho restantes sólo moderadamente disminuida.

Había proteinuria en ocho pacientes (27,59 %), pero en ninguno de ellos era superior a 2 grs/l.

Dieciocho casos demostraron un sedimento urinario normal. En 10 hubo hematuria, lo que equivale al 34,48 % del total.

Ocho presentaron leucocituria (27,59 %) y sólo seis cilindruria (ver tabla VIII).

III.—**Proteinograma:** Sólo cinco de nuestros 29 enfermos mostraron un espectro electroforético encuadrable dentro de los valores de la normalidad, y en tres pacientes no se realizó estudio de las proteínas plasmáticas.

En los 21 restantes se encontraron diversas alteraciones. Diecisiete enfermos presentaron hipoalbuminemia. En siete casos apreciamos aumento de alfa-1-globulina y en siete pacientes estaban también elevadas las globulinas y gamma. En cinco se comprobó un incremento de beta-globulina y solamente en tres se elevaron las alfa-2-globulinas (ver tabla IX).

IV.—**Otros estudios analíticos.**—De los once enfermos que se investigó el test de Waaler-Rose sólo obtuvimos valores positivos en tres de ellos.

Se ha estudiado el fenómeno L. E. en 14 casos, siendo en todos negativo. También han sido negativos los resultados de la serología de lúes en los siete enfermos a los que se practicó este análisis.

Y en un caso tan sólo se intentó comprobar la presencia de Antígeno Australia, obteniendo también un resultado negativo.

TABLA IX:

**PANARTERITIS NODOSA
DATOS ANALITICOS.—III**

Proteinograma (hallazgos iniciales).

	Número de casos	Porcentaje
Normal	5	19,23
Anormal	21	72,41
— Hipoalbuminemia	17	65,38
— Aumento de alfa-1 globulina	7	26,92
— Aumento de alfa-2 globulina	3	11,54
— Aumento de beta-globulina	5	19,23
— Aumento de gamma-globulina	7	26,92

CASOS INVESTIGADOS: 26.

Valores estimados como normales:

Proteínas totales: de 6 a 8,3 grs. por 100.

Albúmina: de 3,2 a 5,6 grs. por 100.

Alfa-1 globulina: de 0,1 a 0,4 grs. por 100.

Alfa-2 globulina: de 0,4 a 1,2 grs. por 100.

Beta-globulina: de 0,5 a 1,1 grs. por 100.

Gamma-globulina: de 0,5 a 1,6 grs. por 100.

TABLA IX-bis:

**PANARTERITIS NODOSA
DATOS ANALITICOS.—IV**

Test de Waler-Rose

— Casos observados	11
— Casos positivos	3

Fenómeno L. E.

— Casos observados	14
— Casos positivos	0

Serología de lúes

— Casos investigados	7
— Casos positivos	0

Antígeno Australia

— Casos investigados	1
— Casos positivos	0

Anatomía patológica:

I.—Lugar del estudio histológico: De nueve enfermos fallecidos se pudo obtener la necropsia en seis.

En cuanto a las biopsias, la obtenida con mayor frecuencia fue la de la piel (18 casos), seguida de la biopsia renal, realizada en nueve casos. Sólo en tres pacientes se hizo biopsia muscular y en uno de la arteria temporal. Por último, en un enfermo, operado de colecistitis, el examen anatomopatológico de la vesícula dio lugar al diagnóstico de P. A. N.

Algunos pacientes hubieron de sufrir más de una biopsia para llegar al diagnóstico o para comprobar su evolución (tabla X).

Tiempo de evolución de la enfermedad y estadio histológico: En la tabla XI se comparan estos dos parámetros, comprobándose la falta de paralelismo entre ambos. Como se ve, los estudios obtenidos dentro de los tres primeros meses de evolución del proceso, muestran que la mayoría (cinco de ocho) se encontraban en estadios III ó IV, mientras que la mayor parte de los pacientes que llevaban años con su enfermedad mostraron de preferencia estadios más precoces (sobre todo el estadio II).

TABLA X:

Lugar del estudio histológico en 29 casos de P. A. N.

Piel	18 casos.
Riñón	9 casos.
Autopsia	6 casos.
Músculo esquelético	3 casos.
Arteria temporal	1 caso.
Vesícula biliar	1 caso.

Nota.—En algunos casos, los estudios fueron múltiples.

En total obtuvimos cinco exámenes en el estadio I, uno en el I-II, once en el II, dos en el II-III, diez en el III y cinco en el IV.

Localización de las lesiones: En diecisiete casos comprobamos afectación de los vasos cutáneos. En trece enfermos se lesionaron los vasos de aparato digestivo a diversos niveles y en otros trece los del riñón y vías urinarias (once los propiamente renales, uno los ureterales y otro los vesicales). En tres vimos alteraciones de los “vasa nervorum” y en otros tres de los vasos musculares.

En tres pacientes vimos lesiones vasculares del miocardio; en uno de las arterias coronarias y en otro de los “vasa vasorum” de la aorta.

En tres enfermos se alteraron los vasos de las glándulas suprarrenales y en otros tres los del bazo, mientras que sólo en uno vimos lesiones vasculares testiculares, prostáticas o uterinas.

Aparte de ello, comprobamos tres ulcus gastroduodenales, un infarto de intestino del-

TABLA XI:

PANARTERITIS NODOSA**Tiempo de evolución de la enfermedad y estadio histológico**

	Est. I	Est. I-II	Est. II	Est. II-III	Est. III	Est. IV
Hasta 3 meses	1	—	2	—	4	1
De 4 a 6 meses	3	1	1	—	2	1
De 7 a 9 meses	—	—	1	—	1	1
De 10 a 12 meses	—	—	1	1	2	1
De 13 a 18 meses	—	—	—	—	—	—
De 19 a 24 meses	—	—	3	—	—	—
Más de 25 meses	1	—	3	1	1	1

TABLA XII:

AFECTACION HISTOLOGICA EN 29 CASOS DE P. A. N.

	Número de casos	Porcentaje
	Número de casos	Porcentaje
Piel		
Vasos cutáneos	17	58,62
Ap. digestivo		
Vasos (total)	13	44,82
Vasos esofágicos	2	6,90
Vasos gástricos	3	10,34
Úlcus gastroduodenal	3	10,34
Vasos de I. delgado	3	10,34
Infarto de I. delgado	1	3,45
Arterias mesentéricas	1	3,45
Vasos hepáticos	1	3,45
Vasos de vesícula biliar	1	3,45
Colecistitis	1	3,45
Vasos pancreáticos	2	6,90
Riñón y vías urinarias		
Vasos (total)	13	44,82
Vasos renales	11	37,93
Vasos ureterales	1	3,45
Vasos de vejiga	1	3,45
Infarto renal	2	6,90
Afectación glomerular (total)	6	20,69
Hialinización glomerular	3	10,34

Conjuntivación periglomerular	2	6,90
Glomerulitis proliferativa	1	3,45
Glomerulitis membranosa	1	3,45
Sistema nervioso y muscular		
Vasos (total)	6	20,69
Vasa nervorum	3	10,34
Vasos musculares	3	10,34
Infarto muscular	1	3,45
Inflamación musc. intersticial	1	3,45
Degeneración de fibras musculares	1	3,45
Corazón y grandes vasos		
Vasos (total)	5	17,24
Vasos musculares	3	10,34
Arterias coronarias	1	3,45
Infarto de miocardio	1	3,45
Vasa vasorum (aórticos)	1	3,45
Glándulas endocrinas		
Vasos de las SSRR	3	10,34
Organos genitales		
Vasos prostáticos	1	3,45
Vasos testiculares	1	3,45
Vasos del útero	1	3,45
Vasos (total)	3	10,34
Bazo y ganglios linfáticos		
Vasos del bazo	3	10,34
Infarto de bazo	1	3,45

gado y un caso de colecistitis, dentro de la histología del aparato digestivo.

A nivel renal, dos infartos del parénquima y en seis enfermos lesiones glomerulares (tres con hialinización, dos con conjuntivación periglomerular, una glomerulitis proliferativa y una glomerulitis membranosa).

También hemos visto sendos infartos de bazo, miocardio y músculo esquelético. En una ocasión había inflamación muscular intersticial y en otra degeneración de las fibras musculares. (Todos estos datos se exponen en la tabla XII.)

Hay que señalar que en uno de nuestros enfermos (caso P-24) coexistieron casi simultáneamente lesiones cutáneas de lepra y de P. A. N. (comprobadas ambas histológicamente).

TABLA XIII:

RELACION CLINICO-HISTOLOGICA DE LA AFECTACION RENAL EN LA P. A. N.

Clínica	A. patológica
Caso 1. —Ligera proteinuria	Infartos renales Afectación vascular dominante Escasa o nula repercusión glomerular
Caso 2. —Proteinuria Insuficiencia renal acusada	Marcadas lesiones glomerulares Hialinización total Fibrosis intersticial Hialinización parcial Afectación vascular intensa Conjuntivación periglomerular
Caso 4. —Negativa	Algunos glomérulos hialinizados Afectación vascular dominante Aumento del conjuntivo intersticial
Caso 6. —Insuficiencia renal marcada Microhematuria y cilindruria	Glomérulos poco alterados Intensa afectación vascular Infiltración inflamatoria intersticial
Caso 7. —Discreta proteinuria Insuficiencia renal	Afectación vascular dominante Escasa afectación glomerular
Caso 8. —Microhematuria	Infarto renal reciente Afectación vascular dominante
Caso 10. —Microhematuria Ligera insuficiencia renal	Membranosis glomerular con depósitos PAS+ Afectación vascular difusa Infiltración linfo-histiocitaria intersticial
Caso 12. —Negativa	Afectación vascular importante Glomérulos bien conservados
Caso 13. —Insuficiencia renal discreta Proteinuria, microhematuria Leucocituria y cilindruria	Proliferación endocapilar glomerular Afectación vascular parcelar residual
Caso 17. —Moderada insuficiencia renal Ligera proteinuria y cilindruria	Afectación parcelar glomerular 40 % anulados Afectación vascular acusada 60 % conservados Proliferación intersticial marcada
Caso 19. —Moderada insuficiencia renal Ligera proteinuria Microhematuria y leucocituria	Afectación vascular acusada Nefropatía intersticial Glomérulos poco afectados
Caso 20. —Insuficiencia renal marcada Proteinuria, microhematuria y cilindruria	Esclerosis glomerular por proliferación conjuntivo-intersticial Afectación vascular intensa

Relación clínico-histológica de la afectación renal: Se expone en la tabla XIII. Este aspecto lo estudiaremos más detalladamente en el Capítulo de Discusión y, para no repetir, teniendo en cuenta además la claridad de la tabla no insistimos más sobre ello.

Evolución y tratamiento: La evolución clínica de nuestros 29 enfermos se detalla en la tabla XIV.

Tan sólo queremos comentar aquí las causas de fallecimiento de los nueve enfermos que llevaron una evolución fatal.

Tres murieron a causa de un fallo cardíaco, dos por fibrilación ventricular y uno por shock cardiogénico a causa de un probable infarto.

Otros tres fallecieron por hemorragia digestiva, dos por hematemesis y uno por melenas; dos por insuficiencia renal y el restante por un accidente vascular cerebral (tabla XIV bis).

Y, por último, comentaremos los efectos del tratamiento esteroideo (tabla XV). De 24 enfermos tratados fueron bastante eficaces en 17, es decir en más del 70 por 100 de los casos, obteniéndose una mejoría intensa y prolongada (quedando oligo o asintomáticos durante muchos meses en más del 40 por 100 de los casos).

En cuatro casos, la terapéutica esteroidea fue poco eficaz, uno de ellos porque al reducir la dosis de los mismos tenía un nuevo brote y en los otros tres porque su empleo empeoró la función renal.

Por último, en tres enfermos la respuesta al tratamiento fue totalmente nula y debemos señalar que uno de estos casos, portador de una P. A. N. cutis se vio beneficiado por el empleo de Fenil-butazona; este medicamento fue usado en otro enfermo con P. A. N. cutis, obteniéndose también una excelente respuesta clínica.

TABLA XIV:

E V O L U C I O N

Casos	Tipo de P.A.N.	Tratamiento	Mejoría		Situación Estacionaria		Empeoramiento		Fallecimiento
			Tiempo	Ultimos datos	Tiempo	Ultimos datos	Tiempo	Ultimos datos	
1	Visceral	Inespecífico					3 m.	Mala situación general	Causa F. ventricular
2	Clásica	Esteroides y cloroquina					11 m.	Reducción de función renal	
3	Clásica	Esteroides, vasodilatadores y cloroquina	9 m.	Analítica n. Mejoría clínica					
4	Clásica	Hipotensores, anabolizantes, dieta hipoprot.					Progresivo en 5 años	Insuficiencia renal	Insf. renal terminal
5	Clásica	Esteroides	1 m.	Mejoría clínica, persistiendo la neuropatía, perf.					
6	Visceral	Diálisis perit., antibióticos, esteroides, dieta hipoprot.	2 m.	Mejoría general					
7	Clásica	Inespecífico					1 m.	Fiebre alta y reperc. general	Hematemesis, shock irreversible
8	Clásica	Esteroides, hipotensores y diuréticos					3 a.	Evolución en brotes	F. ventricular
9	Clásica	Esteroides y vasodilatadores	1 m.	Mejoría general					

E V O L U C I O N

10	Clásica	Esteroides, hipotensores, anabolizantes		6 a.	No tiene fiebre, persiste la neuropat. y ahora tiene inf. renal moderada		
11	Clásica	Esteroides	1 m. Remisión total de los síntomas			3 m. Disnea intensa y neuropat. periférica	Posible hemorragia cerebral
12	Visceral	Esteroides					
13	Clásica	Esteroides e hipotensores y anabolizantes			7 m. Aparece inf. renal con síndrome nefrótico		
14	Cutis	Esteroides y fenilbutazona	9 a. Asintomática				
15	Clásica	a) Anabolizantes, Indometacina, calcio, sales de oro b) Esteroides	3 a. Mejoría clínica notable		1 a. Fiebre, brote cutáneo, neuropatía periférica		
16	Clásica	Esteroides	1 a. Asintomática				
17	Visceral	Esteroides	8 m. Mejoría clínica y analítica				
18	Clásica	Esteroides	3 a. Gran mejoría clínica y analítica				
19	Visceral	Sintomático			Progresivo Mala situación en 20 días general		Hematemesis, shock irreversible
20	Visceral	Sintomático			Progresivo Mala situación en 14 días general		Melena, shock irreversible

E V O L U C I O N

21	Visceral	Esteroides				Progresivo en 15 días	Disnea. Isquemia miocárdica	Shock cardiogénico
22	Clásica	Esteroides	6 m.	Mejoría transitoria		Progresivo en 6 meses	Neuropatía periférica. Insf. renal	Insuficiencia renal
23	Cutis	a) Esteroides b) Fenilbutazona	9 a.	Asintomática		2 m.	Aumentan la fiebre y los brotes cutáneos	
24	Clásica	Esteroides	2 m.	Mejoría clínica				
25	Cutis	a) Vasodilatadores y antihistamínicos b) Esteroides	23 a.	Asintomática	1 a.		Continúan brotes cutáneos	
26	Cutis	Esteroides	1 a.	Asintomática				
27	Clásica	Esteroides. Amputación quinto dedo pie derecho	12 a.	Asintomática				
28	Clásica	Esteroides	1 a.	Mejoría clínica				
29	Clásica	Esteroides	3 m.	Mejoría intensa				

TABLA XIV-bis

PANARTERITIS NODOSA
Causas de fallecimiento en la P. A. N.

	Numero de casos
Cardíaca	3
— Fibrilación ventricular	(2)
— Shock cardiogénico (por probable infarto)	(1)
Hemorragia digestiva	3
— Hematemesis	(2)
— Melena	(1)
Insuficiencia renal	2
Ictus	1
Total fallecidos	9
Casos estudiados	29

TABLA XV:

PANARTERITIS NODOSA
Efecto de los esteroides en la P. A. N.

	Número de casos				
	Clásica	Visceral	Cutis	Total	Porcent.
Eficaces:					
— Con mejoría intensa inicial	5	1	—	6	25
— Con mejoría intensa prolongada	6	1	3	10	41,66
— Con mejoría parcial	1	—	—	1	4,16
Poco eficaces:					
— Por evolucionar en brotes	1	—	—	1	4,16
— Por empeoramiento de f. renal	3	—	—	3	12,5
Ineficaces:					
— Por no controlar los síntomas	1	1	1	3	12,5
Total de casos tratados:	17	3	4	—	—

ANGEITIS GRANULOMATOSA DE CHURG - STRAUSS

Distribución por edad y sexo.—El enfermo más joven era una mujer que tenía veintín años en el momento de su ingreso y hasta los treinta y cinco años sólo observamos otro caso, de veintinueve.

Cuatro enfermos, tres varones y una hembra, se encontraban entre los treinta y cinco y los cincuenta años de edad, lo que representa el 57,14 por ciento del total.

Y por encima de esta edad sólo hemos visto un caso, el de un varón de sesenta y tres años (ver tabla XVI).

La mediana ha sido de treinta y ocho años (ver tabla XVII).

Como de nuestros siete enfermos cinco eran hombres y dos mujeres, lo que da una razón de 2,5 a favor de aquéllos.

Tiempo de evolución antes del diagnóstico.—Dos enfermos llevaban menos de seis meses con su enfermedad cuando se estableció el diagnóstico; otros tres se diagnosticaron entre siete y doce meses después del comienzo de su proceso y los dos restantes llevaban año y medio y dos años, respectivamente, con síntomas de Churg-Strauss (tabla XVIII).

Primer síntoma.—Seis de los siete enfermos, o sea el 85,71 por 100, debutaron con sintomatología respiratoria, cinco de ellos con asma y uno con hemoptisis. Uno sólo de los pacientes mostró, como primera manifestación, un cuadro extrapulmonar, el de una mononeuritis múltiple (tabla XIX).

Datos clínicos y radiológicos.—(Tabla XX.)

Cinco pacientes cursaron con fiebre (71,43 %) que fue elevada en tres y en los otros dos sólo llegó a niveles moderados.

La totalidad de los enfermos presentaron síntomas respiratorios. De ellos en cinco hubo auténticas crisis asmáticas y en los otros dos disnea marcada, pero sin poder ob-

TABLA XVI:

ANGEITIS GRANULOMATOSA DE CHURG - STRAUSS DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

Edad (años)	Número de enfermos		Total	Porcentaje
	Varones	Hembras		
Hasta 20	0	0	0	—
De 21 a 35	1	1	2	28,57
De 36 a 50	3	1	4	57,14
Más de	1	0	1	14,29
Total	5	2	7	—
Porcentaje	71,45	28,57		

TABLA XVII:

ENFERMEDAD DE CHURG - STRAUSS

N = 7

MEDIANA = 38 años

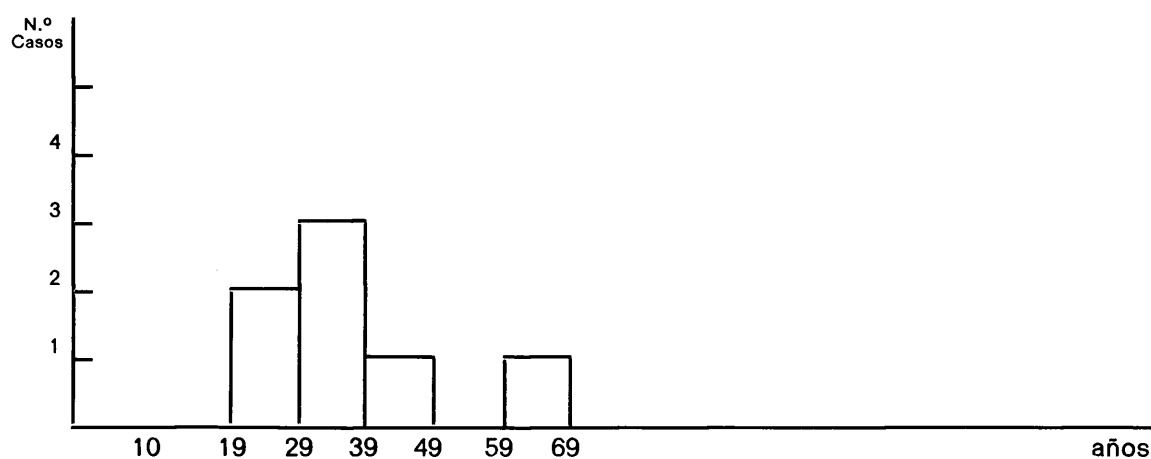


TABLA XVIII:

TIEMPO DE EVOLUCION ANTES DEL DIAGNOSTICO

Meses	Número de casos	Porcentaje
De 0 a 6	2	28,57
De 7 a 12	3	42,86
De 13 a 18	1	14,29
De 19 a 24	1	14,29

TABLA XIX:

ANGEITIS GRANULOMATOSA DE CHURG - STRAUSS

Primer síntoma

Aparato respiratorio	Número de casos
— Asma	5
— Hemoptisis	1
Total	6 (85,71 %)
Sistema nervioso	
— Neuropatía periférica	1
Total	1 (14,29 %)

jetivar verdaderas crisis de broncoespasmo. Dos pacientes también mostraron durante su evolución rinitis y otros tantos hemoptisis.

Y, desde el punto de vista radiológico, en tres enfermos pudimos comprobar la existencia de condensación en tórax.

Cinco pacientes tuvieron sintomatología digestiva; en cuatro era un dolor abdominal inespecífico, en dos diarrea no hemorrágica y en uno vómitos alimenticios y biliosos. La exploración abdominal demostró la existencia de hepatomegalia, regular, con discreto aumento de la consistencia de la víscera y sin existir evidencia de ser secundaria a una insuficiencia cardíaca derecha.

En seis casos aparecieron alteraciones neurológicas (85,71 %); los seis presentaron mononeuritis múltiple, que fue el síntoma con que debutó uno de ellos, y en uno surgió también cefalea.

Vimos lesiones cutáneas en cuatro enfermos (57,14 %) con púrpura en tres; en un caso elementos maculosos, en otro papulosos y también en una ocasión lesiones penfigoides junto con prurito intenso y púrpura.

Tres enfermos mostraron afectación del aparato urinario. Uno tenía un dolor sordo renoureteral producido por una hidronefrosis; en otro había polaquiuria y el restante hematuria macroscópica.

Dos pacientes mostraron signos electrocardiográficos de cardiopatía isquémica.

Otro tuvo episodios de poliartralgias y, por último, en cuatro enfermos hubo síntomas de repercusión general.

Datos analíticos:

I. **Hematología.**—Observamos anemia en tres casos, lo que representa el 42,86 por 100 del total. En seis pacientes existía leucocitosis y en la totalidad había eosinofilia. También en todos los casos la velocidad de sedimentación se encontraba elevada, en cuatro de ellos de forma moderada y en tres estaba notablemente acelerada (tabla XXI).

Función renal y análisis de orina.—En cinco casos (71,43 %) la función renal se encontraba dentro de límites normales. En uno estaba moderadamente alterada y en otro francamente reducida.

Por lo que se refiere al análisis de orina, apreciamos proteinuria en tres casos (42,86 %), hematuria y leucocituria en cinco pacientes y cilindruria en cuatro, siendo el sedimento normal sólo en dos enfermos (ver tabla XXII).

Protelnograma.—En tres casos comprobamos hipoalbuminemia y en la misma proporción hallamos hipergamma-globulinemia y aumento de las alfa-2-globulinas (tabla XXIII).

Unicamente en un paciente encontramos un espectro proteico normal.

En un enfermo se estudiaron las diversas fracciones de inmunoglobulinas por inmu-

TABLA XX:

ENFERMEDAD DE CHURG - STRAUSS
DATOS CLINICOS Y RADIOLOGICOS

	Número de casos	Porcentaje
Fiebre	5	71,43
— Alta	3	42,86
— Moderada	2	28,57
Afectación respiratoria	7	100
— Asma	5	71,43
— Disnea	2	28,57
— Rinitis	2	28,57
— Hemoptisis	2	28,57
— Condensaciones pulmonares	3	42,86
Afectación cutánea	4	57,14
— Púrpura	3	42,86
— Máculas	1	14,29
— Pápulas	1	14,29
— Lesiones penfigoides	1	14,29
— Prurito	1	14,29
Afectación de S. N.	6	85,71
— Mononeuritis múltiples	6	85,71
— Cefalea	1	14,29
Afectación urinaria	3	42,86
— Dolor renoureteral	1	14,29
— Polaquiuria	1	14,29
— Hematuria	1	14,29
— Hidronefrosis	1	14,29
Afectación de A. cardiovascular	2	28,57
— Isquemia miocárdica	2	28,57
Afectación de A. locomotor	1	14,29
— Poliartralgias	1	14,29
Repercusión general	4	57,14
Afectación digestiva	5	71,43
— Dolor abdominal	4	57,14
— Hepatomegalia	2	28,57
— Diarrea	2	28,57
— Vómitos	1	14,29

noelectroforesis, observándose un aumento difuso de IgG, sin caracteres de gammapatía monoclonal.

Otros análisis.—En dos pacientes se investigó el fenómeno L. E. con resultados negativos. También fue negativo el test de Waaler-Rose realizado en otros dos enfermos y lo mismo ocurrió con la serología de lúes, estudiada en dos casos, y con el Antígeno Australia en otro enfermo.

También en una enferma se realizaron pruebas alérgicas a polvos de casa y lana que, del mismo modo, dieron resultado negativo.

Datos anatómo-patológicos.—De dos casos que fallecieron sólo se pudo conseguir la autopsia en uno de ellos. En otros cinco se realizó biopsia renal; se hicieron tres biopsias cutáneas, una de músculo y, en un caso, el diagnóstico se obtuvo mediante la pieza operatoria de una zona estrechada de uréter que había originado una hidronefrosis (tabla XXIV).

TABLA XXI:

ANGEITIS GRANULOMATOSA DE CHURG - STRAUSS

I.—Hematología.

	Número de casos	Porcentaje
Anemia	3	42,86
Leucocitosis	6	85,71
Eosinofilia	7	100
Aumento de V. S.		
— Discreto	—	—
— Moderado	4	57,14
— Marcado	3	42,86

Nota.—Anemia: En varones, Hb inferior a 14 gr. por 100.

En hembras, Hb inferior a 12 gr. por 100.

Leucocitosis: Cifra de leucocitos superior a 10.000 mm³.

Eosinofilia: Cifra de eosinófilos superior a 250 mm³.

Aumento de V. de S.:

Discreto: Superior a 15 mm/hora.

Moderado: Superior a 30 mm/hora.

Marcado: Superior a 60 mm/hora.

TABLA XXII:

ANGEITIS GRANULOMATOSA DE CHURG - STRAUSS
DATOS ANALITICOS

II.—Función renal y análisis de orina.

Función renal	Número de casos	Porcentaje
Normal	5	71,43
Reducida	1	14,29
Muy reducida	1	14,29
Orina		
— Proteinuria		
— Discreta	3	42,86
— Importante	—	—
— Sedimento		
— Normal	2	28,57
— Hematuria	5	71,43
— Leucocituria	5	71,43
— Cilindruria	4	57,14

Notas:

Función renal normal: Urea inferior a 40 mg. por 100 y/o Ccr (o Van Slyke) normales.

Función renal reducida: Urea de 40 a 80 mg. por 100 y/o Ccr (o Van Slyke) de 25 por 100 a 75 por 100.

Función renal muy reducida: Urea superior a 80 mg. por 100 y Ccr (o Van Slyke) inferior al 25 por 100.

Proteinuria discreta: De 0,3 gr/l. a 2 gr/l.

Proteinuria importante: Superior a 2 gr/l.

TABLA XXIII:

ANGEITIS GRANULOMATOSA DE CHURG - STRAUSS
DATOS ANALITICOS

III.—Proteinograma.	Número de casos	Porcentaje
Normal	1	14,29
Hipoalbuminemia	3	42,86
Aumento de alfa-1-globulina	3	42,86
Aumento de gamma-globulina	3	42,86

Valores estimados como normales:

Proteínas totales: de 6 a 8,3 grs. por 100.

Albúmina: de 3,2 a 5,6 grs. por 100.

Alfa-1-globulina: de 0,1 a 0,4 grs. por 100.

Alfa-2-globulina: de 0,4 a 1,2 grs. por 100.

Beta-globulina: de 0,5 a 1,1 grs. por 100.

Gamma-globulina: de 0,5 a 1,6 grs. por 100.

TABLA XXIV:

ANGEITIS GRANULOMATOSA DE CHURG - STRAUSS

Lugar del estudio histológico

Autopsia	1 caso
Biopsia renal	5 casos
Biopsia cutánea... ..	3 casos
Uréter	1 caso
Músculo	1 caso

Nota: Algunos casos tienen estudios múltiples.

La autopsia (caso C-S-2) demostró la existencia de lesiones vasculares con necrosis fibrinoide en corazón, pulmón, bazo, intestino, riñón y piel e infiltrados inflamatorias de predominio eosinófilo que llegaban a formar granulomas extravasculares en riñones, pulmón, corazón e intestino. A nivel de la piel, ampolla en el límite dermo-epidérmico con hematíes y eosinófilos. El 10 por 100 de los glomérulos mostraban anulación de sus capilares y semilunas conjuntivas.

En cuatro enfermos observamos glomerulitis focal que cursó con clínica variable pero predominando la microhematuria, leucocituria, proteinuria, cilindruria y, sólo en un caso, hubo insuficiencia renal (tabla XXV). Un paciente mostró depósitos de IgM en la pared de las arterias renales.

Las tres biopsias de piel realizadas mostraron un infiltrado eosinófilo difuso y lesiones arteriolares y capilares, observándose en un caso depósitos de IgM en la pared capilar, en otro depósito de IgA y en el dermis superficial IgG, IgA e IgM, en uno de los pacientes.

La biopsia muscular realizada en el caso C-S-3 sólo mostró signos de atrofia de las fibras, secundaria a la neuropatía periférica que tenía el enfermo.

Por último la biopsia ureteral demostró la existencia de una enfermedad de Churg-Strauss con un granuloma en el que, al lado de células de Langhans, existían abundantes eosinófilos.

Cuatro enfermos fueron encuadrados desde el punto de vista histológico dentro de la variedad granulomatosa y tres dentro de la forma difusa.

Evolución.—Se expone en las tablas XXVI y XXVII y lo más destacable, a nuestro juicio, es que todos los enfermos fueron sometidos a tratamiento esteroideo, respondiendo

TABLA XXV:

RELACION CLINICO-HISTOLOGICA DE LA AFECTACION RENAL EN LA ENFERMEDAD DE CHURG-STRAUSS

Clínica	A. patológica
Caso 1. —Insuficiencia renal Proteinuria Hematuria Leucocituria Cilindruria	Afectación glomerular focal Afectación arteriolar necrotizante Granulomas extravasculares Acusada reacción intersticial
Caso 2. —Negativa	Granulomas extravasculares Afectación arterial necrotizante con infiltración de predominio eosinófilo Semilunas conjuntivas en el 10 por 100 de los glomérulos
Caso 3. —Indicios de proteinuria	Afectación focal glomerular variable Granulomas extravasculares periglomerulares
Caso 4. —Dolores reno-ureterales Hematuria Leucocituria Cilindruria	Parénquima renal normal Granulomas extravasculares con eosinófilos en zona de estrechez del uréter izquierdo que ocasionaba hidronefrosis
Caso 6. —Hematuria Leucocituria Proteinuria discreta Cilindruria	Afectación glomerular focal Infiltración intersticial difusa de predominio eosinófilo Afectación necrotizante vascular
Caso 7. —Microhematuria Leucocituria Indicios de proteinuria	Afectación focal glomerular

muy bien todos los enfermos que tenían una “forma difusa” de la enfermedad, mientras que en los portadores de la “forma granulomatosa” sólo hubo una mejoría clara en dos de ellos; los otros dos fallecieron uno en el curso de dos meses en los que su cuadro fue empeorando progresivamente y el otro al cabo de diez meses de comenzado el tratamiento esteroideo a causa de insuficiencia renal y tras haber obtenido una mejoría transitoria.

TABLA XXVI:

E V O L U C I O N

Casos	Tratamiento	Mejoría		Empeoramiento		Falle- cimiento	Forma histológica
		Tiempo	Ult. datos	Tiempo	Ult. datos	Causa	
1	Esteroides	Inicial		10 m.	Aumento pro- gresivo de la insuficiencia renal	Insuficien- cia renal	Granu- lomatosa
2	Esteroides			2 m.	Intensa reper- cusión general	Shock irre- versible	Granu- lomatosa
3	Esteroides	6 m.	Analítica nor- mal. Sólo dis- creta parálisis en miembros inferiores				Granu- lomatosa
4	Esteroides	2 a.	Sólo crisis de disnea ocasionales				Granu- lomatosa
5	Esteroides	2 a.	Asintomático				Difusa
6	Esteroides	18 m.	Asintomático				Difusa
7	Esteroides	6 m.	Asintomático				Difusa

TABLA XXVII:

ANGEITIS GRANULOMATOSA DE CHURG - STRAUSS**Efecto del tratamiento esteroideo**

	Casos tratados	Eficaces	Ineficaces
Forma granulomatosa	4	2 (50%)	2 (50%)
Forma difusa	3	3 (100%)	—
Total:	7	5 (71,43%)	2 (28,57%)

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Hemos estudiado tres enfermos, dos varones y una hembra. Los dos varones tenían la misma edad (veinticinco años) y la mujer treinta (tabla XXVIII).

Dos de los casos llevaban un mes con el cuadro clínico cuando fueron ingresados y se obtuvo el diagnóstico. El restante, un varón de veinticinco años, tenía una evolución más prolongada, ya que llevaba tres años con sus síntomas (tabla XXIX).

El primer síntoma que exhibieron los enfermos (tabla XXX) fue diferente en los tres casos. Uno presentó lesiones cutáneas en cara; otro úlceras en la mucosa oral y el restante inició su enfermedad con la sinusitis purulenta y hemorrágica.

Cuadro clínico.—(Tabla XXXI).

Dos enfermos cursaron con fiebre alta y el caso restante que llevó una evolución afebril era portador de una "forma localizada" del proceso.

Dos pacientes presentaron lesiones orales; en dos se observaron pápulas, y sólo en una ocasión vimos la aparición de hemorragias cutáneas, ulceraciones, fenómeno de Reynaud e infiltración del tejido celular subcutáneo.

Dentro de las manifestaciones respiratorias en dos pacientes hubo hemoptisis; ambos presentaron también imágenes de condensaciones pulmonares múltiples en la placa de tórax y uno de ellos, además, derrame pleural. Uno cursó con epistaxis y faringitis; otro con sinusitis purulenta y hemorragia.

Los dos pacientes con sintomatología pulmonar presentaron también hematuria y uno de ellos, oligo-anuria y edemas. También los dos tenían hepatomegalia y acusada repercusión general. En uno había esplenomegalia, mientras que el otro paciente exhibió una mononeuritis múltiple.

Datos analíticos

I. Hematología.—(Tabla XXXII).

El paciente, que tenía una "forma localizada" de granulomatosis de Wegener (lesiones en cara y manos e infiltración del tejido celular subcutáneo del cuello), sólo mostró una elevación de la velocidad de sedimentación moderada sin otras alteraciones en el hemograma.

II. Función renal y análisis de orina.—(Tabla XXXIII):

También era totalmente normal el análisis elemental de orina y la cifra de urea en sangre del enfermo portador de la "forma localizada", mientras que existía una retención ureica muy importante en los otros dos casos, con notable reducción de la función renal. En los dos casos había hematuria y proteinuria (marcada en uno de ellos); un enfermo presentó cilindruria y leucocituria.

TABLA XXVIII:

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

	Edad	Número de casos
Varones:	25 años	2
Hembras:	30 años	1
Total:		3

TABLA XXIX:

TIEMPO DE EVOLUCION ANTES DEL DIAGNOSTICO

1 mes	2 casos
3 años	1 caso

TABLA XXX:

PRIMER SINTOMA

Lesiones cutáneas en cara	1 caso
Lesiones en mucosa oral	1 caso
Sinusitis purulenta y hemorrágica	1 caso

Otros análisis.—Los tres pacientes cursaron con hipoalbuminemia en mayor o menor grado. En dos de ellos existió hipergammaglobulinemia moderada; en un enfermo hubo aumento de alfa-2 y en otro de beta-globulinas.

Anatomía patológica, evolución y tratamiento.—El enfermo con forma localizada del proceso que nos ocupa tenía úlceras en cara, orejas y manos, cuya biopsia demostró la existencia de arteritis necrotizante y de granulomas perivasculares.

Y en los dos pacientes con "variedad difusa" el diagnóstico histológico se realizó merced a sendas biopsias renales, completándose en uno de ellos con la necropsia.

En uno había una anulación casi total de los glomérulos y una infiltración intersticial difusa inflamatoria junto con arteritis necrotizante.

En el otro se vieron granulomas extravasculares y arteritis en fase inicial; en este caso también se confirmó la existencia de arteritis en una biopsia posterior de piel.

TABLA XXXI:

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

	Número de casos
Fiebre	
— Alta	2
Aparato respiratorio	
— Epistaxis	1
— Faringitis	1
— Sinusitis	1
— Hemoptisis	2
— Condensaciones pulmonares	2
— Derrame pleural	1
Lesiones muco-cutáneas	
— Ulceraciones en mucosa oral	2
— Pápulas	2
— Púrpura o hemorragias cutáneas	1
— Ulceras	1
— Síndrome de Raynaud	1
— Infiltración subcutánea	1
Aparato urinario	
— Hematuria	2
— Oligo-anuria	1
— Edemas	1
Sistema nervioso	
— Mononeuritis múltiple	1
Aparato cardiovascular	
— Taquicardia	1
Aparato digestivo	
— Hepatomegalia	2
Bazo y ganglios linfáticos	
— Esplenomegalia	1
Repercusión general	
— Acusada	2

TABLA XXXII:

DATOS ANALITICOS**I.—Hematología.**

	Número de casos
Anemia	2
Leucocitosis	2
Eosinófilos	1
Aumento de la V. de S.	
— Discreto	0
— Moderado	1
— Marcado	2

TABLA XXXIII:

**GRANULOMATOSIS DE WEGENER
DATOS ANALITICOS****II.—Función renal y alteraciones en la orina.**

	Número de casos
Función renal	
Normal	1
Muy reducida	2
Orina	
Proteinuria	2
— Discreta	1
— Importante	1
Sedimento	
— Normal	1
— Hematuria	2
— Leucocituria	1
— Cilindruria	1

III.—Proteinograma

Casos observados	3
Hipoalbuminemia	3
Aumento de alfa-2-globulina	1
Aumento de beta-globulina	1
Aumento de gamma-globulina	2

TABLA XXXIV:

E V O L U C I O N

Casos	Forma clínica	Sintomatología	A. patológica	Tratamiento	Evolución
1	Localizada	Lesiones cutáneas: Cara, orejas, Raynaud, manos. Inflamación en cara lateral del cuello	Arteritis necrotizante + Granulomas perivascuales (biopsia de cara y manos)	Esteroides	Mejoría intensa; se desconoce la evolución posterior
2	Difusa	Lesiones orales. Sinusitis. Hemoptisis. Edemas. Orinas hematóricas	(Biopsia renal.) Anulación glomerular casi total. Arteritis necrotizante, Infiltración intersticial difusa sin llegar a formar auténticos granulomas	Sintomático	Fallecimiento
3	Difusa	Lesiones orales y faríngeas. Epistaxis. Lesiones papulo-hemorrágicas en cara y tórax. Hemoptisis. Hematuria y oligoanuria	(Biopsia renal.) Granulomas extravasculares. Arteritis en fase inicial. (Biopsia cutánea.) Arteritis necrotizante. En la autopsia, a nivel pulmonar, granulomas necrotizantes en fase reparativa	Esteroides + Hemodiálisis + Transfusiones de sangre	Mejoría inicial; a los seis meses de su ingreso, hepatitis postransfusional (AgAu +), que cede. Fallecimiento por candidiasis generalizada

El primer caso (forma localizada) fue tratado con esteroides, mejorando rápidamente todo su cuadro y dándosele de alta prácticamente asintomático.

Uno de los dos casos que tenía una "forma difusa" fue sometido a tratamiento sintomático, falleciendo en breve espacio de tiempo.

El restante fue sometido a transfusiones y hemodiálisis, con lo que se controló su cifra de urea y el desequilibrio electrolítico secundario y, luego, recibió esteroides a dosis elevadas. Mejoró rápidamente, pero hubo de continuar con hemodiálisis repetidas, desarrollando a los seis meses de su ingreso una hepatitis aguda (Ag Au positiva) que cedió en unas semanas y, posteriormente, tuvo una candidiasis generalizada, de la que falleció (tabla XXXIV).

En la necropsia se confirmaron las lesiones ya objetivadas en las biopsias previas y pudieron comprobarse también alteraciones pulmonares correspondientes a granulomas necrotizantes en fase reparativa.

ANGEITIS ALERGICAS

Hemos estudiado un total de 25 casos (ver tabla XXXV). De ellos, cinco tenían solamente síntomas cutáneos y 20 cutáneos y viscerales; entre éstos, 16 exhibieron un cuadro clínico encuadrable dentro del síndrome de Schönlein-Henoch.

TABLA XXXV:

ANGEITIS ALERGICAS

Afectación	Número de casos
Cutánea	5
Cutáneo-visceral:	
Schönlein-Henoch	16
Otros tipos	4
Total:	25

Causa desencadenante.—De los cinco pacientes que cursaron con angeitis cutáneas puras, la infección bacteriana fue en dos casos el agente etiológico, con toda verosimilitud, aunque no podemos asegurarlo totalmente. En uno de estos pacientes los brotes coincidían con infecciones respiratorias y las pruebas alérgicas demostraron intensa positividad a B. de Pfeiffer y a Friedländer y más moderada frente a neumococo, enterococo y colibacilos; en el otro enfermo apareció el cuadro clínico en relación con una sinusitis y las pruebas alérgicas también fueron muy positivas a B. Friedländer y Pfeiffer. Ninguno de estos dos enfermos tenían sensibilización alguna a antibióticos y, además, el tratamiento con ellos resolvió el cuadro en ambos casos.

Los otros tres enfermos tuvieron una etiología medicamentosa, concretamente, sensibilización a penicilina, aminofilina y tolbutamida, respectivamente.

Los casos de púrpura de Schönlein-Henoch se encontraban en relación con una infección faringo-amigdalar (probablemente estreptocócica) en 13 ocasiones y de los tres restantes uno era por sensibilización a estreptomycin, otro a la aspirina y en el último no había datos suficientes para relacionarlo con ningún agente causal.

Los cuatro pacientes que completan nuestra serie de angeitis cutáneo-visceral esta-

ban en relación con sensibilización a penicilina en tres de ellos y a ajenjo en un enfermo (tabla XXXVI).

TABLA XXXVI:

CAUSA DESENCADENANTE

Cutáneas	Número de casos
Infección bacteriana	2
Penicilina	1
Aminofilina	1
Tolbutamida	1
Cutáneo-visceral	
A) Schönlein-Henoch	
— Infección faringo-amigdal	13
— Estreptomina	1
— Ac. acetil-salicílico	1
— No filiada	1
B) Otros tipos	
— Penicilina	3
— Ajenjo	1

Sintomatología de las angitis cutáneas.—En dos pacientes surgió un cuadro purpúrico con lesiones confluentes que evolucionaron a pápulas y llegaron a formar vesículas. Otros dos presentaron máculas, uno de ellos con necrosis central y el otro con induración subcutánea.

Por último un enfermo exhibió lesiones en piernas y muslos (tabla XXXVII).

TABLA XXXVII:

SINTOMATOLOGIA EN ANGEITIS CUTANEAS

	Número de casos
Púrpura con formación de vesículas	2
Máculas con necrosis central	1
Máculas con induración subcutánea	1
Pápulas	1
Total:	5

Datos de laboratorio y Anatomía Patológica.—Dos enfermos mostraron eosinofilia valorable mientras que en los tres restantes no existía este dato. Un paciente tuvo anemia y velocidad de sedimentación elevada.

Tanto la función renal, medida por la determinación de urea en sangre, como el análisis elemental de orina fue normal en los cinco casos estudiados.

En cuanto a la imagen histológica obtenida, como es lógico, por biopsia cutánea en cuatro pacientes había signos de angeitis con necrosis fibrinoide y con fenómenos de leucocitoclasia en el restante. También cuatro tenían un infiltrado inflamatorio difuso de la pared vascular y en uno las células inflamatorias llegaron a formar un auténtico granuloma parietal. La estirpe celular era fundamentalmente aguda, de neutrófilos, y, en menor proporción, de eosinófilos.

Los resultados se resumen en la tabla XXXVIII.

TABLA XXXVIII:

**ANGEITIS CUTANEAS
DATOS DE LABORATORIO**

I.—HEMOGRAMA	Número de casos
Anemia	1
Eosinofilia	2
Aumento de V. S.	1
Total:	5
II.—FUNCION RENAL	
Urea normal	5
Orina normal	5
Total:	5
III.—ANATOMIA PATOLOGICA	
Necrosis fibrinoide	4
Leucocitoclasia	1
Infiltrado inflamatorio vascular:	
Difuso	4
Granulomatoso	1
Total:	5

Evolución y tratamiento de las anguitis cutáneas.

TABLA XXXIX:

ANGEITIS CUTANEAS EVOLUCION Y TRATAMIENTO

	Número de casos
Curación total	5
Tratamiento	
Eliminación de la causa desencadenante	3
Esteroides	1
Baños de sulfato de cobre	1
Total:	5

Los cinco enfermos llegaron a la curación total de su proceso.

En tres de ellos fue suficiente con la eliminación del agente etiológico. Un enfermo fue tratado además con baños de sulfato de cobre y el restante recibió tratamiento general con esteroides.

Sintomatología de las anguitis cutáneo-visceral.—Dejando aparte los enfermos con púrpura de Schönlein-Henoch, que expondremos más adelante, estudiaremos ahora los resultados de los cuatro casos restantes.

Tan sólo en uno de los pacientes hubo elevación térmica que no llegó a sobrepasar los 38° C de temperatura.

En dos casos aparecieron lesiones eritemato-ampollosas, uno de los cuales cursó también con livedo reticular y necrosis de los dedos de ambas manos. Un enfermo presentó un edema angioneurótico y en el restante hubo equimosis generalizadas

Un enfermo cursó con hepatomegalia y en otro apareció una hemorragia digestiva en forma de melena.

Un enfermo cursó con neuropatía periférica. También en una ocasión hubo hematuria macroscópica.

A nivel del aparato circulatorio sólo un paciente tuvo hipertensión y en otros dos había insuficiencia vascular periférica con claudicación intermitente en uno de ellos y necrosis de los dedos de las manos (ya reseñado) en otro.

Una enferma presentó esplenomegalia y adenopatías y también tuvo epistaxis y una hemorragia vaginal.

Por último, en dos casos hubo síntomas de inflamación articular (tabla XL)

TABLA XL:

SINTOMATOLOGIA EN LAS ANGEITIS CUTANEO-VISCERALES	
	Número de casos
Febrícula	1
Lesiones cutáneas	
— Lesiones eritemato - ampo- llosas	2
— Equimosis	1
— Livedo reticular	1
— Edema angioneurótico	1
Aparato digestivo	
— Hepatomegalia	1
— Melena	1
Sistema nervioso	
— Mononeuritis múltiple	1
Aparato urinario	
— Hematuria	1
Aparato circulatorio	
— Hipertensión arterial	1
— Claudicación intermitente	1
Bazo y ganglios linfáticos	
— Esplenomegalia	1
— Adenopatías	1
Otros síntomas	
— Epistaxis	1
— Hemorragia vaginal	1
Aparato locomotor	
— Artritis	2
— Dedos necrosados	1

Datos de laboratorio.

TABLA XLI:

**ANGEITIS CUTANEO-VISCERALES
DATOS DE LABORATORIO**

	Número de casos
I.—HEMATOLOGIA	
Anemia	2
Leucocitosis	2
Eosinofilia	2
Aumento de V. S.	
— Moderado	3
— Marcado	1
Total:	4
II.—FUNCION RENAL	
Normal	3
Muy reducida	1
Orina	
Proteinuria importante	1
Sedimento normal	3
Hematuria	1
Leucocituria	1
Total:	4

En dos pacientes apareció anemia, y en otros tantos, leucocitosis y eosinofilia.

Los cuatro mostraron elevación de la velocidad de sedimentación, moderada en tres y marcada en un enfermo.

La función renal y el análisis de orina fue normal en tres pacientes. En el otro había reducción notable de la función renal con proteinuria, hematuria y leucocituria en el análisis elemental de orina. En los cuatro enfermos hubo hipoalbuminemia, en uno hiperbetaglobulinemia y en tres hipergamma globulinemia (tabla XLI bis).

Anatomía Patológica.—En un caso, el que cursó con hipertensión y sintomatología urinaria, se realizó el estudio por biopsias renales en las que se apreciaron lesiones arteriales y arteriolares necrotizantes que en estudios de inmunofluorescencia mostraron depósitos de IgM e IgA en su pared, los primeros de forma homogénea, focal y subendotelial y los de IgA de forma granular; también el C'3 se depositó en la íntima vascular.

Algunos glomérulos estaban esclerosados y en el resto había lesiones focales e infiltración inflamatoria.

En el caso ACV-2 se estudió la piel, el músculo y el nervio. A nivel vascular existían lesiones activas con necrosis fibrinoide sobre todo en las arteriolas. Las fibras musculares estaban atróficas y había infiltración linfocitaria intersticial. Por último, en el nervio, estudiado al microscópico electrónico, se vieron fenómenos de desmielinización con conservación de los axones y de las células de Schwann.

El caso ACV-4 mostró, en los dedos necrosados que se amputaron, endarteritis con trombosis en los vasos de mediano y pequeño calibre con algunos depósitos fibrinoides e infiltración inflamatoria de la pared y también perivascular.

Por último en el caso ACV-3, que precisó amputación de miembros inferiores, reveló esclerosis en la pared vascular con infiltración inflamatoria de la misma y endarteritis con trombosis.

TABLA XLII:

ANATOMIA PATOLOGICA

Caso ACV-1
(Biopsias renales)

- Arteritis y arteriolitis necrotizante.
- Afectación glomerular con esclerosis de algunos y lesiones focales e infiltración inflamatoria del ovillo en el resto.
- Depósitos focales homogéneos de IgM, subendoteliales.
- Depósitos granulares de IgA en la pared arteriolar.
- Depósitos difusos de C'3 más acusado en la íntima vascular.

Caso ACV-2
(Biopsias de piel, músculo y nervio)

- Necrosis fibrinoide arterial y arteriolar e infiltrado de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, con fenómenos de leucocitoclasia.
- Infiltración linfocitaria intersticial.
- Desmielinización con conservación de axones y células de Schwann.

Caso ACV-3
(Miembros inferiores)

- Endarteritis con trombosis.
- Infiltración leucocitaria de la pared vascular.
- Esclerosis de las paredes arteriales.
- Ausencia de necrosis fibrinoide.

Caso ACV-4
(Dedos necrosados)

- Infiltración inflamatoria vascular y perivascular.
- Depósitos fibrinoides ocasionales en la pared vascular.
- Endarteritis con trombosis.

TABLA XLI bis:

ANGEITIS CUTANEO-VISCERALES
DATOS DE LABORATORIO

	Número de casos
III.—PROTEINOGRAMA	
Hipoalbuminemia	4
Hiperbetaglobulinemia	1
Hipergammaglobulinemia	3
Total:	4

Evolución y tratamiento.—El caso ACV-1 que, por tener insuficiencia renal e hipertensión, fue tratado con hipotensores y anabolizantes normalizándose las tensiones arteriales y mejorando la función renal quedando asintomático.

Los otros tres enfermos recibieron corticosteroides, con los que la enferma ACV-2 está asintomática, salvo una ligera atrofia muscular en miembros inferiores y los otros dos casos quedaron también asintomáticos, si bien, por presentar fenómenos de necrosis en extremidades, hubieron de sufrir amputación, en un caso de miembros inferiores y en otro de varios dedos de ambas manos (tabla XLIII).

TABLA XLIII:

ANGEITIS CUTANEO-VISCERALES
EVOLUCION Y TRATAMIENTO

Caso ACV - 1	Eliminación de la causa. Hipotensores. Anabolizantes	A los 6 meses Recuperación de la función renal. Disminución de la proteinuria, hematuria y leucocituria. Normalización de la presión arterial	A los 3 y 4 años Asintomático
Caso ACV - 2	Corticosteroides.	A los 2 meses Asintomática, salvo ligera atrofia muscular en miembros inferiores	
Caso ACV - 3	Corticosteroides inferiores Simpatectomía lumbar y luego amputación de miembros	A los 13 años Asintomática	
Caso ACV - 4	Corticosteroides. Vasodilatadores; luego amputación de los dedos necrosados	A los 10 años Asintomática	

PURPURA DE SCHONLEIN-HENoch

Distribución por edad y sexo.—Hemos observado cinco casos (31,25 %) en los cinco primeros años de la vida, dos varones y tres hembras.

Entre los seis y los quince años vimos cuatro enfermos (25 %), dos hombres y dos mujeres. De los dieciséis a los treinta tuvimos otros cinco casos, también con predominio femenino de 3-2, y por encima de los treinta años sólo aparecieron dos pacientes, ambos varones.

En conjunto, de nuestros dieciséis casos ocho eran de varones y ocho hembras (tabla XLIV).

TABLA XLIV:

PURPURA DE SCHONLEIN-HENoch DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

Años	Varones	Hembras	Total	Porcentaje
Hasta 5	2	3	5	31,25
De 6 a 15	2	2	4	25
De 16 a 30	2	3	5	31,25
Más de 30	2	—	2	12,50
TOTAL:	8	8	16	
Porcentaje:	50	50		

La mediana fue de trece años (tabla XLV) con edades extremas de tres y cincuenta y cuatro años.

Datos clínicos.—Tres pacientes cursaron con fiebre (18,75 %) y cinco (31,25 %) con febrícula, que no llegó a los 38° C.

La totalidad presentaron lesiones cutáneas que fueron de púrpura típica en diez ocasiones. En cinco, aparecieron elementos maculares y en tres, máculo-pápulas. Por fin, en una sola ocasión surgieron equimosis ampollosas y lesiones necróticas.

En doce pacientes comprobamos síntomas digestivos. Los doce presentaron dolor abdominal y en seis hubo melena. Uno cursó con vómitos alimenticios y otro con hematemesis.

En nueve casos (56,25 %) aparecieron manifestaciones de aparato locomotor, en forma de poliartralgias en siete de ellos y de artritis en dos.

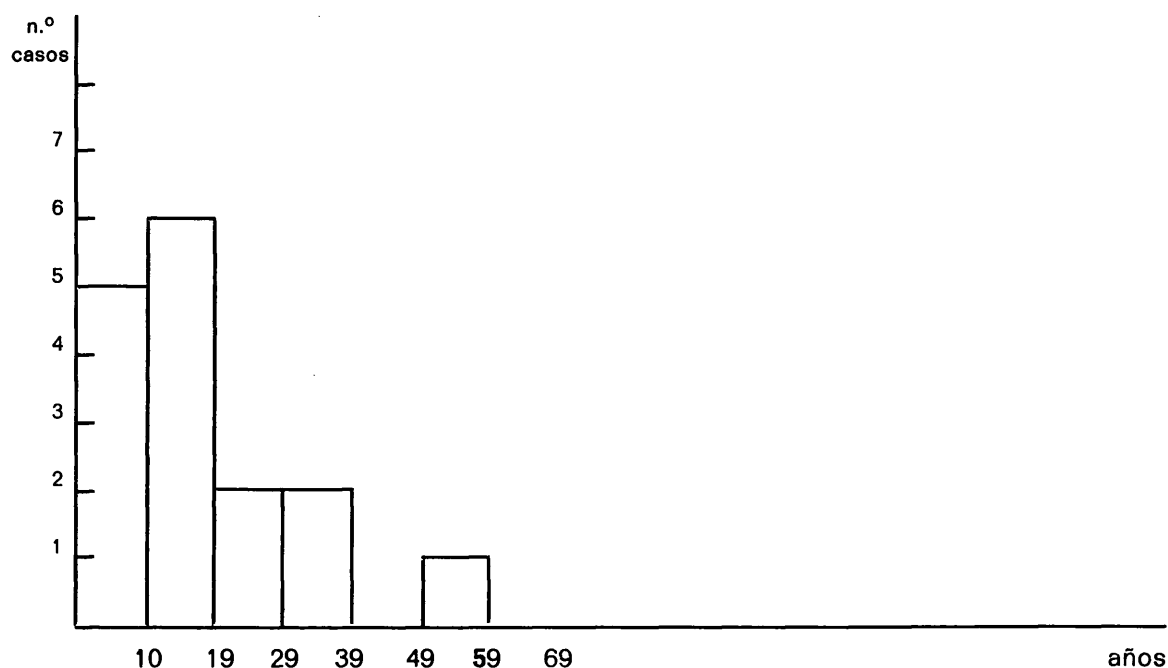
La mitad de los enfermos tuvieron sintomatología urinaria; de ellos, vimos hematuria en siete casos y edemas en otros tantos; sólo uno presentó oliguria.

TABLA XLV:

PURPURA DE SCHONLEIN-HENOC

N = 17

MEDIANA = 13 años



También solamente en una ocasión (6,25 %) apareció hipertensión arterial (ver tabla XLVI).

Datos de laboratorio

I. **Hematología.**—Tres casos mostraron anemia y en dos ocasiones encontramos neutrofilia, eosinofilia y leucocitosis. La velocidad de sedimentación estuvo en siete pacientes discretamente alta, en dos la elevación fue muy marcada y en tres moderada.

II. **Función renal y análisis de orina.**—La función renal fue normal en doce enfermos. Hubo insuficiencia renal en cuatro enfermos, siendo discreta en tres y marcada en el restante.

También en doce pacientes vimos proteinuria, que fue discreta en siete y acusada (más de 2 grs./l.) en los otros cinco.

En el sedimento urinario surgió hematuria en 14 casos (87,50 %), leucocituria en 10 y cilindruria en nueve (estos datos se resumen en la tabla XLVII).

TABLA XLVI:

PURPURA DE SCHONLEIN-HENoch
DATOS CLINICOS

	Número de casos	Porcentaje
Fiebre	3	18,75
— Febrícula	5	31,25
Lesiones cutáneas	16	100
— Petequias	10	62,5
— Máculas	5	31,25
— Máculo-pápulas	3	18,75
— Equimosis	1	6,25
— Lesiones ampollosas	1	6,25
— Lesiones necróticas	1	6,25
Afectación digestiva	12	75
— Dolor abdominal	12	75
— Melenas	6	37,5
— Vómitos	1	6,25
— Hematemesis	1	6,25
Afectación de A. locomotor	9	56,25
— Poliartralgias	7	43,75
— Artritis	2	12,50
Afectación de aparato urinario	8	50
— Hematuria	7	43,75
— Edemas	7	43,75
— Oliguria	1	6,25
Afectación aparato circulatorio	1	6,25
— Hipertensión arterial	1	6,25
Total:	16	

III. **Protelnograma.**—De 15 enfermos en los que se estudió fue normal sólo en cuatro (26,67 %). También en cuatro casos apareció hipoalbuminemia y en otros tantos hipergammaglobulinemia. En dos estuvieron elevadas las alfa-2; en tres, las beta-globulinas y, por último, en tres casos hubo hipogammaglobulinemia.

TABLA XLVII:

PURPURA DE SCHONLEIN-HENOCCH
DATOS DE LABORATORIO

	Número de casos	Porcentaje
I.—HEMATOLOGIA		
Anemia	3	18,75
Neutrofilia	2	12,50
Eosinofilia	2	12,50
Leucocitosis	2	12,50
V. de S.		
— Discretamente alta	7	43,75
— Moderadamente alta	3	18,75
— Marcadamente alta	2	12,50
II.—FUNCION RENAL Y ANALISIS DE ORINA		
Función renal		
— Normal	12	75
Insuficiencia renal	4	25
— Discreta	3	18,75
— Marcada	1	6,25
Orina		
Proteinuria	12	75
— Discreta	7	43,75
— Marcada	5	31,25
Sedimento		
— Hematuria	14	87,50
— Leucocituria	10	62,50
— Cilindruria	9	56,25

También en 15 pacientes se estudiaron los niveles de Antiestreptolisina O, que se encontraron normales en ocho y elevados en los siete restantes (ver tabla XLVIII).

Anatomía Patológica

Lesiones cutáneas y renales.—Se realizaron biopsias renales en 14 enfermos y en los dos restantes el examen histológico se hizo sobre lesiones de la piel.

TABLA XLVII:

PURPURA DE SCHONLEIN-HENOCCH
DATOS DE LABORATORIO

III.—PROTEINOGRAMA	Número de casos	Porcentaje
Normal	4	26,67
Hipoalbuminemia	4	26,67
Hiper-alfa (2) globulina	2	13,33
Hiperbetaglobulina	3	20
Hipergammaglobulina	4	26,67
Hipogammaglobulina	3	20
Casos estudiados:	15	
IV.—NIVELES DE ANTISTREPTOLISINA		
Niveles elevados	7	46,67
Niveles normales	8	53,33
Casos estudiados:	15	

En los dos casos de biopsia cutánea aparecieron fenómenos de leucocitoclasia, infiltración de la pared vascular y también perivascular de predominio neutrófilo y eosinófilo; en una ocasión se observó edema de la pared y en otra trombos de fibrina.

Dentro de los estudios de riñón comprobamos una glomerulonefritis focal en 10 pacientes, de los que ocho se encontraban en fase activa del proceso y dos en fase residual.

En tres enfermos vimos una glomerulonefritis mesangial (uno de los cuales era evolución de una forma focal) y un enfermo tenía una glomerulonefritis proliferativa difusa.

La mayoría de los enfermos no tenían lesiones vasculares en la biopsia renal. En uno había depósitos PAS + en arteriolas y capilares y en otro fibrosis de las paredes de las arteriolas (tabla XLIX).

Depósitos de inmunoglobulinas en el riñón. — Por métodos de inmunofluorescencia se han estudiado seis casos de púrpura de Schönlein-Henoch.

A nivel glomerular hemos encontrado depósitos de IgA en cuatro enfermos, de IgG en tres, de IgM en dos y de IgE en uno. En cinco enfermos había también depósitos de C'3 y en cuatro de fibrinógeno.

Sólo en un paciente se ha observado depósitos de C'3 a nivel arteriolar (ver tabla L).

TABLA XLIX:

**LUGAR DE ESTUDIO HISTOLOGICO EN 16 CASOS
DE PURPURA DE SCHONLEIN-HENOCH**

	Número de casos	Porcentaje
Biopsia renal	14	
Biopsia cutánea	2	
Lesiones histológicas cutáneas		
— Infiltración celular perivascular	2	
— Infiltración celular parietal	2	
— Leucocitoclasia	2	
— Edema parietal	1	
— Trombos de fibrina	1	
Casos estudiados:	2	
Lesiones histológicas renales		
Glomerulonefritis focal	10	71,43
— Activa	8	57,14
— Residual	2	14,29
Glomerulonefritis mesangial	3	21,43
Glomerulonefritis proliferativa difusa	1	7,14
Depósitos PAS + en arteriolas y capilares	1	7,14
Fibrosis arteriolar	1	7,14
Casos estudiados:	14	

TABLA L:

**DEPOSITOS DE INMUNOGLOBULINAS EN RIÑON
(Por inmunofluorescencia)**

Glomerulares	Número de casos
IgG	3
IgA	4
IgM	2
IgE	1
C'3	5
Fibrinógeno	4
Arteriolares	
C'3	1
Casos estudiados:	6

Evolución y tratamiento.—En nueve casos se llegó a la curación total (26,25 %). Histológicamente siete se correspondían con una glomerulitis focal y los otros dos eran casos de arteriocaliparitis cutánea. Los tratamientos recibidos fueron en cinco casos penicilina, en cuatro corticosteroides y en otros tantos Vitamina C.

Y se utilizaron eritromicina, rutina, dipiridamol y azatioprina en cuatro enfermos más, combinados con otros medicamentos. Por último, un enfermo se benefició de la práctica de amigdalectomía.

Seis casos sólo consiguieron una "curación clínica", es decir, quedaron asintomáticos, pero con alteraciones analíticas en el sedimento urinario. Cuatro eran portadores de una glomerulonefritis focal, pero uno de ellos evolucionó a una forma mesangial. Había otro caso de glomerulitis mesangial y otro más glomerulitis proliferativa difusa.

Se utilizó penicilina en cinco casos, Vitamina C en cuatro, esteroides en tres y drogas inmunodepresoras (azatioprina y ciclofosfamida, respectivamente) en otros dos. En un enfermo se usó indometazina.

Por último en un paciente sólo obtuvimos mejoría clínica, sin desaparecer ni sus síntomas ni sus alteraciones analíticas. Se trataba de una glomerulonefritis mesangial y los medicamentos empleados fueron alfa-metil-dopa, diuréticos y dipiridamol (tabla LI).

TABLA LI:

PURPURA DE SCHONLEIN-HENOCH
EVOLUCION Y TRATAMIENTO

	Número de casos	Porcentaje
A) Curación total	9	56,25
Histología		
— Glomerulonefritis focal	7	
— Arteriocapilaritis cutánea	2	
Tratamiento		
— Corticosteroides	4	
— Penicilina	5	
— Vitamina C	4	
— Eritromicina	1	
— Rutina	1	
— Dipyridamol	1	
— Azatioprina	1	
— Amigdalectomía	1	
B) Curación clínica		
(con persistencia de alt. urinarias)	6	37,50
Histología		
— Glomerulonefritis focal	4	
— Glomerulonefritis mesangial	2	
— Glomerulonefritis prolif. difusa	1	
Tratamiento		
— Penicilina	5	
— Vitamina C	4	
— Esteroides	3	
— Azatioprina	1	
— Ciclofosfamida	1	
— Indometacina	1	
C) Mejoría clínica		
(sin curación clínica ni bioquímica)	1	6,25
Histología: Glomerulonefritis mesangial		
Tratamiento		
— Alfa-metil-dopa		
— Triamterene-clorotiazida		
— Dipyridamol		

ANGEITIS NECROTIZANTES EN OTROS PROCESOS

Hemos estudiado la presentación de angeitis necrotizantes en un enfermo de fiebre reumática y en tres pacientes con lupus eritematoso.

Los cuatro enfermos están detallados en cuanto a sus manifestaciones clínicas y datos complementarios (de laboratorio, radiológicos e histológicos) en el apartado donde exponemos, uno por uno, todos nuestros casos.

Cada uno de estos enfermos tienen sus peculiaridades propias, que se tratarán ampliamente en los capítulos dedicados a la Discusión General. Por ello, preferimos no exponer aquí los resultados obtenidos en esos pacientes.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE LOS DIVERSOS TIPOS DE ANGEITIS

En la tabla LII se expone la significación de la prueba de la mediana y de la probabilidad exacta de Fisher para las distribuciones de edades entre P. A. N., enfermedad de Churg-Strauss y púrpura de Schönlein-Henoch, que son los tres procesos que, por ser los de mayor frecuencia en nuestra casuística, hemos podido comparar estadísticamente entre sí.

Es altamente significativa la diferencia de distribución de edad entre P. A. N. y Schönlein-Henoch y moderadamente significativa entre Churg - Strauss y Schönlein - Henoch, no existiendo diferencias valorables entre P. A. N. y Churg-Strauss.

En la tabla LIII se expresan los valores de la probabilidad exacta de Fisher y de la χ^2 para establecer el diagnóstico diferencial en cuanto al cuadro clínico de las tres enfermedades mencionadas.

La existencia de asma es un dato muy significativo a favor de Churg-Strauss cuando se compara bien con la P. A. N. o con el Schönlein-Henoch. No hay diferencias estadísticas valorables cuando se compara la P. A. N. y el Schönlein-Henoch.

La polineuritis no es un dato valorable para diferenciar el Churg-Strauss y la P. A. N., pero sí lo es, y con un alto grado de significación, cuando se compara cada una de éstas dos con el Schönlein-Henoch.

Las manifestaciones articulares no son significativas, dado que se presentan con mucha frecuencia en los tres procesos.

El dolor abdominal no fue un dato valorable entre P. A. N. y Churg-Strauss ni entre Schönlein-Henoch y Churg-Strauss, pero sí fue moderadamente significativo a favor de Schönlein-Henoch, cuando se compara con la P. A. N.

TABLA LII:

TABLA DE SIGNIFICACION PARA LA PRUEBA DE LA MEDIANA (χ^2) Y DE LA PROBABILIDAD EXACTA DE FISHER PARA LAS DISTRIBUCIONES DE EDADES DE PRESENTACION DE LAS ANGEITIS

	χ^2	p	Mediana
Panarteritis Schönlein-Henoch	$\chi^2 = 10,821$ **	p = 0,00075 **	Panarteritis, 42 años Churg-Strauss, 38 años
Panarteritis Churg-Strauss	0,021	0,6288	Panarteritis, 42 años Schönlein-Henoch, 13 años
Churg-Strauss Schönlein-Henoch	3,8119 *	0,05 *	

* Significativo.

** Muy significativo.

TABLA LIII:

TABLA DE VALORES DE LA PRUEBA DE PROBABILIDAD EXACTA DE FISHER (p) Y DE LA χ^2 PARA DIVERSOS VALORES DE SIGNOS Y SINTOMAS ENTRE LAS ANGEITIS

	Asma	Poliuritis	Artropatia	Dolor abdominal	Melena	Hematuria + proteknuia	Hipertensi3n	Ineficiencia renal
Panarteritis Churg-Strauss	p = 0,00062 ** $\chi^2 = 14,187$	p = 0,250 $\chi^2 = 1,115$	p = 0,150 $\chi^2 = 1,864$	p = 0,497 $\chi^2 = 0,108$	p = 0,987 $\chi^2 = 0,016$	p = 0,148 $\chi^2 = 0,268$	p = 0,360 $\chi^2 = 0,839$	p = 0,66 $\chi^2 = 0,022$
Panarteritis Sch3nlein-Henoch	p = 0,644 $\chi^2 = 0,093$	p = 0,00020 ** $\chi^2 = 11,396$	p = 0,470 $\chi^2 = 0,0004$	p = 0,0176 * $\chi^2 = 5,249$	p = 0,158 $\chi^2 = 1,873$	p = 0,0038 ** $\chi^2 = 743$	p = 0,130 $\chi^2 = 1,843$	
Churg-Strauss Sch3nlein-Henoch	p = 0,00124 ** $\chi^2 = 10,70$	p = 0,00014 ** $\chi^2 = 14,37$	p = 0,140 $\chi^2 = 1,990$	p = 0,246 $\chi^2 = 0,132$	p = 0,046 * $\chi^2 = 3,206$	p = 0,0066 ** $\chi^2 = 7,614$	p = 0,986 $\chi^2 = 0,189$	

* Significativo p = 0,05.

** Muy significativo p = 0,01.

TABLA LIV:

TABLA DE VALORES DE LA PRUEBA DE PROBABILIDAD EXACTA DE FISHER (p) Y DE LA χ^2 PARA DIVERSOS VALORES SANGUINEOS ENTRE LAS ANGEITIS

	Eosinofilia	Leucocitosis	V. de S.	Eosinofil. + Leuc.	Eosinofilia - V. S.	Eosinof. - Leuc. - V. S.
Panarteritis Churg-Strauss	p = 0,00002 ** $\chi^2 = 8,248$	p = 0,19 $\chi^2 = 1,464$	p = 0,4877 $\chi^2 = 0,567$	p = 0,0027 ** $\chi^2 = 9,441$	p = 0,00041 ** $\chi^2 = 12,128$	p = 0,0027 ** $\chi^2 = 9,441$
Panarteritis Sch3nlein-Henoch	p = 0,236 $\chi^2 = 1,045$	p = 0,00044 ** $\chi^2 = 10,195$	p = 0,960 $\chi^2 = 0,0017$	p = 0,200 $\chi^2 = 1,60$	p = 0,528 $\chi^2 = 0,787$	p = 0,200 $\chi^2 = 1,60$
Churg-Strauss Sch3nlein-Henoch	p = 0,0003 ** $\chi^2 = 12,194$	p = 0,00014 ** $\chi^2 = 14,37$	p = 0,410 $\chi^2 = 0,735$	p = 0,00014 ** $\chi^2 = 14,375$	p = 0,0003 ** $\chi^2 = 12,195$	p = 0,00014 ** $\chi^2 = 14,37$

La aparición de melena por sí sola fue un dato discretamente positivo a favor de Schönlein - Henoch al compararlo con el Churg - Strauss, pero no fue valorable ni entre la P. A. N. y Churg-Strauss ni entre P. A. N. y Schönlein-Henoch.

La presentación de hematuria junto con proteinuria fue un hallazgo muy significativo a favor de Schönlein-Henoch, al comparar esta enfermedad con las otros dos, pero no fue valorable para diferencias la P. A. N. y el Churg-Strauss.

Por último, la aparición o no de insuficiencia renal no fue un dato estadísticamente significativo a favor ni en contra de ninguno de los procesos que nos ocupan.

En la tabla LIV se exponen los datos hematológicos en las tres enfermedades que estamos valorando estadísticamente.

El incremento de la velocidad de sedimentación no tiene valor estadístico diferencial por sí sólo. Tampoco lo tiene la leucocitosis entre el Churg-Strauss y la P. A. N., pero sí a favor de cualquiera de estas dos enfermedades cuando se compara con la púrpura de Schönlein-Henoch.

La eosinofilia por sí sola tiene un gran valor estadístico a favor de enfermedad de Churg-Strauss, tanto frente a la P. A. N., como ante el Schönlein-Henoch, y lo mismo ocurre valorando eosinofilia con leucocitosis, eosinofilia con aumento de la V. de S. o eosinofilia, leucocitosis y aumento de la V. de S. conjuntamente.

DISCUSION Y COMENTARIOS



I.—PANARTERITIS NODOSA

PANARTERITIS NODOSA

Definición.—Se trata de un proceso de causa desconocida que cursa de forma aguda, subaguda o crónica, con la aparición de lesiones inflamatorias de diverso grado y necrosis fibrinoide en la pared de arterias de mediano y pequeño calibre, arteriolas, capilares y ocasionalmente venas, en las que da lugar a una afectación parcelar, dependiendo las manifestaciones clínicas de la localización, extensión y grado de afectación de estos elementos vasculares, lo que origina un cuadro clínico y evolutivo muy variable.

Sinonimia.—KUSSMAUL y MAIER (1) la denominaron Periarteritis nodosa, pero este término no es, quizá, el más apropiado. En efecto, dado que además de la inflamación periarterial, casi siempre presente, existe una intensa afectación de las tres capas de los vasos, sería más apropiado denominarla "Panarteritis" y como la lesión afecta a diversos vasos también es correcto el término de "Poliarteritis"; sin embargo, dado que las lesiones anatómicas se extienden también a veces a los capilares y a las venas, lo más justo sería llamar "Panvasculitis" a este proceso.

En cuanto al adjetivo "nodosa", que hace referencia a la frecuente aparición de nódulos subcutáneos en este proceso, tampoco es muy apropiado, ya que un gran número de enfermos portadores de este proceso no muestran los típicos "nódulos".

A pesar de lo anteriormente expuesto utilizaremos usualmente el término "Panarteritis nodosa" o sus siglas "P. A. N." a lo largo de nuestra exposición.

Historia.—Aunque KUSSMAUL y MAIER pensaron que habían descrito una nueva entidad es muy probable que ya en el siglo XVIII MATANI y, posteriormente, MICHAELIS, y en el siglo XIX PELLETIAN y sobre todo ROKITANSKY, descubrieron sendos casos de esta enfermedad.

A lo largo de nuestro siglo se han ido describiendo diversas entidades que, como indicamos en la introducción, culminaron con los trabajos de ZEEK y colaboradores (4) (5), que fueron los primeros en agruparlos bajo el nombre genérico de "Angieitis necrotizantes".

Frecuencia.—No podemos establecer con exactitud la frecuencia de Panarteritis nodosa en nuestro medio por varias razones. En primer lugar por lo heterogéneo de nuestro material que, en parte, procede de la Fundación Jiménez Díaz y, en parte, del Hospital Clínico de San Carlos. En segundo lugar por el hecho de haber tenido que rechazar historias clínicas muy sugestivas de P. A. N. al carecer de estudio histológico que, en ausencia de una prueba diagnóstica de laboratorio, es el único medio de que disponemos para asegurar la naturaleza exacta del proceso.

Algo similar les ocurre a otros autores consultados (11) (13) (48), aunque todos estamos de acuerdo en que esta enfermedad es poco frecuente, 0,59 %, entre la totalidad de enfermos observados por PEDRO PONS y colaboradores (11) de 1957 a 1967.

También está comprobado (48) que la frecuencia del proceso ha aumentado en los últimos años y en ese orden de ideas hemos de decir que, en nuestra casuística, 19 enfermos fueron diagnosticados desde 1965 a 1974, lo que representa un 65,50 por 100 del total.

Edad y sexo.—Se considera que es una enfermedad de la edad media de vida con mayor incidencia entre la 4.^a y 5.^a décadas (11). Es muy raro observarla en niños, aunque se han descrito algunos casos (49) (50) (51) (52), siendo los casos de WILMER (53) los de aparición más precoz de la enfermedad, a los diez y treinta y siete días de vida, respectivamente.

Tampoco es frecuente el comienzo del cuadro clínico por encima de los setenta años, pues aunque en la revisión de NUZUM y NUZUM (54) se reseña un caso a los setenta y siete años se piensa que por debajo de quince años de edad y por encima de setenta y cinco es excepcional la presentación de esta enfermedad (55).

En nuestra casuística el enfermo más joven era un varón de catorce años y el más anciano otro varón de setenta y seis. Seis casos (20,69 %) se encontraban entre cuarenta y cuarenta y nueve años, cinco (17,24 %) eran menores de veinte años y sólo tres (10,34 %) pasaban de setenta. La mediana es de cuarenta y dos años, lo que coincide con otros autores (54) (56).

En cuanto al sexo hemos observado 21 varones y ocho hembras, lo que da un porcentaje de 72,41 por 100 de hombres y 27,59 por 100 de mujeres y una proporción hombre-mujer de 2,62 : 1, lo que también concuerda con la mayoría de las estadísticas publicadas en las que la relación hombre-mujer oscila entre 2 : 1 (56) y 4 : 1 (54).

Todos los enfermos observados por nosotros eran de raza blanca; dada la abrumadora mayoría de esta raza en nuestro país no podemos sacar conclusiones válidas sobre preferencias del proceso por una u otra raza. Sin embargo, en países con un porcentaje alto de población de color han visto una incidencia similar de la enfermedad en las diferentes razas (57).

Etiopatogenia.—Aunque la etiología y los mecanismos patogénicos que conducen a la aparición de la Panarteritis nodosa son todavía un enigma, se han esgrimido en los últimos cien años diversas teorías, unas veces de acuerdo con la moda imperante en un momento dado y en otras ocasiones con un mayor fundamento científico.

Vamos a tratar de resumir los fundamentos de las teorías más importantes que se han barajado y que son: infecciosa, alérgica, hipertensiva e inmunológica.

a) **Teoría infecciosa.**—Ha gozado de gran popularidad desde los primeros tiempos hasta nuestros días, aunque los autores que la han defendido han pensado que el germen o los gérmenes responsables no actuarían de una forma directa, sino modificando algunos mecanismos de reacción del enfermo o por una respuesta anormal del organismo ante la infección (8).

Tanto las bacterias como los virus han sido relacionados con la Panarteritis nodosa.

Dentro de las primeras quizás se prestó la mayor atención a las infecciones estreptocócicas desde que SPIEGEL (58) encontró antecedentes de sinusitis, escarlatina, amigdalitis y fiebre reumática en siete de diecisiete enfermos con Panarteritis nodosa.

Por otra parte, FRIEDBERG y GROSS (59) observaron en cuatro autopsias lesiones vasculares de Panarteritis, coexistiendo con nódulos de Aschoff y otras alteraciones típicas de fiebre reumática, por lo que estos autores, al igual que OPHÜLS (2), MIDDLETON y MC CARTER (60) y otros (61) trataron de relacionar ambos procesos y pensaron que podrían tener una etiología común.

Nosotros hemos observado un caso con lesiones muy típicas de Panarteritis en un niño de diez años con fiebre reumática, en el que tras el tratamiento apropiado de esta última desaparecieron las lesiones cutáneas para no reaparecer, por lo que ha sido incluido como "Angeitis reumática" en su apartado correspondiente. Con toda verosimilitud muchos de los casos antes mencionados podrían encuadrarse dentro del grupo "Angeitis reumática".

La aparición de Panarteritis nodosa poco tiempo después de que el paciente haya sufrido un proceso infeccioso de diverso tipo (62) no quiere decir que éste sea la causa de aquélla; aparte de que podría tratarse de una simple coincidencia, también sería factible que en el seno de un proceso que, como la Panarteritis, cursa con frecuencia con alteraciones de las inmunoglobulinas y, en general, con disminución de los mecanismos de defensa del individuo, surgiera una infección que a veces fuese la primera manifestación de enfermedad.

En los últimos años ha cobrado nuevo impulso la posibilidad de una etiología viral ya esbozada hace tiempo por ARKIN (63), desde que GÖCKE y colaboradores (38) demostraron la existencia de antígeno Australia en enfermos con Panarteritis nodosa, lo que se ha comprobado repetidamente después (64) (65) y se ha llegado a pensar que

el virus de la hepatitis sérica podría ser responsable de algunos casos de P. A. N.; no obstante, hay que ser cautos antes de asegurarlo de una manera rotunda, pues ya es sabido que en diversos procesos se ha comprobado la existencia de antígeno Australia, sin que ello quiera decir que éste sea el causante de la enfermedad.

El porcentaje de positividad varía según los autores de un 30 a un 70 por 100 y por lo general los casos de P. A. N. con HbAg positivo suelen mostrar cierto grado de afectación hepática, lo que no ocurre por lo general en los HbAg-negativos.

Por nuestra parte, hemos de decir que sólo se ha investigado la presencia de HbAg en un caso de nuestra serie, siendo su resultado negativo.

Para terminar, creemos interesante comentar un enfermo de nuestra casuística, el P - 24, que fue estudiado conjuntamente por la Cátedra de Dermatología del Prof. GAY PRIETO y por la Cátedra II de Patología Médica del Hospital Clínico de Madrid y el cual era un varón de cuarenta y dos años, que llevaba desde 1969 con un cuadro de neuropatía periférica y nódulos subcutáneos rojo-violáceos y con infiltración del tejido celular vecino, pero que en septiembre de 1974 se añadió a esto la presencia de fiebre alta, repercusión general, empeoramiento de su neuropatía periférica y, con ello, le aparecieron otros nódulos subcutáneos de color rojo vivo, claramente diferentes de los primeros. El estudio histológico de los nódulos iniciales demostró que se trataba de una lepra y el de los otros nódulos era histológicamente típico de una Panarteritis nodosa; el tratamiento con dosis elevadas de esteroides hizo desaparecer la fiebre y la repercusión general del enfermo.

Esta asociación de lepra lepromatosa con Panarteritis nodosa, de la que no hemos encontrado ningún caso en la bibliografía consultada, puede ser fortuita, pero no puede excluirse un posible papel del bacilo de Hansen en la aparición del brote de P. A. N. de este enfermo; también podría ser que la medicación administrada para combatir su infección hubiera dado lugar a una angitis necrotizante por un mecanismo de tipo alérgico.

b) **Teoría alérgica.**—Ha sido una de las más defendidas, sobre todo en la primera mitad de este siglo y se basa en los siguientes hechos:

1.—La aparición de lesiones vasculares similares a las de la Panarteritis en la “enfermedad del suero” (66) (67), tras reacciones de hipersensibilidad a sulfamidas (68) (69), penicilina (70) (71), arsenicales (72), yodo (73), tiazidas (48), fenilbutazona (11), etcétera, y en los drogadictos, sobre todo de heroína (74).

2.—La obtención experimental de vasculitis con el empleo de suero heterólogo (75), albúmina bovina (76), y de miocarditis intersticial con sulfamidas (77).

3.—Por último el hecho de que muchos pacientes con Panarteritis presentasen eosinofilia y con relativa frecuencia disnea y manifestaciones asmáticas que según NUZUM y NUZUM (54) se asociaban en un 25 por 100 de sus pacientes era otro dato a favor de la

teoría alérgica en la etiopatogenia de la P. A. N. que ya apoyara GRUBER (78) en 1925.

Sin quitar hoy en día su valor al papel que la hipersensibilidad a drogas, bacterias, virus, etc., pueda jugar en la patogenia de la Panarteritis nodosa no cabe duda que desde las publicaciones de ZEEK y colaboradores (5) (6) se ha podido comprobar que la mayoría de las lesiones vasculares producidas por medicamentos o experimentalmente entran dentro de las "Angeitis por hipersensibilidad" descrita por ellos, llamada también por McCOMBS (67) (7), "Vasculitis alérgica sistémica". Por otra parte, la asociación de asma, eosinofilia y angeitis se suele encuadrar hoy dentro de la "Enfermedad de Churg-Strauss" (4), y hay autores que niegan la posibilidad de que en la Panarteritis pura pueda existir asma. Quizá no sea conveniente ser en esto excesivamente dogmáticos; en nuestra casuística tenemos un caso, el P-8, cuyo primer síntoma fue la aparición de crisis asmáticas típicas, con eosinofilia, siendo las lesiones vasculares a todos los niveles en la necropsia típicas de Panarteritis nodosa y no pudiéndose encontrar ningún dato histológico que apoyara el diagnóstico de "Enfermedad de Churg-Strauss".

c) **Teoría hipertensiva.**—Ha sido muy defendida por ZEEK y colaboradores en sus diversas publicaciones (5) (6) (79), basándose en el hecho de que las lesiones vasculares microscópicas en algunos casos de hipertensión rápidamente progresiva se parecían a las de la Panarteritis, como también se han comprobado lesiones similares en los vasos pulmonares de enfermos con hipertensión pulmonar de diversa etiología (80) y administrando DOCA y cloruro sódico a animales sometidos a nefrectomía unilateral, SELYE y PENTZ (81) consiguieron producir hipertensión arterial y lesiones de angeitis necrosante, que este autor consideró como causadas por un desequilibrio hormonal por exceso de DOCA.

Aunque no cabe duda que los enfermos con hipertensión maligna pueden mostrar lesiones vasculares con necrosis fibrinoide, sobre todo a nivel renal, quizá favorecidas por el aumento de angiotensina, como piensa LARAGH (82) no es menos cierto que estas lesiones son muy localizadas y claramente diferentes desde el punto de vista histológico de las de la Panarteritis nodosa.

d) **Teoría inmunológica.**—Por técnicas de inmunofluorescencia se ha comprobado la existencia de globulinas, albúmina (83) y complemento (84) a nivel de las lesiones vasculares de la Panarteritis nodosa.

Por otra parte las lesiones experimentales vasculares con inmunocomplejos (85) y el hallazgo por YUST (86) de un factor citotóxico, que era una IgG activa contra leucocitos y células renales, en la sangre de enfermos con Panarteritis nodosa y en sus familiares, hacen pensar en que en la patogenia de la Panarteritis nodosa el mecanismo inmunológico juegue un gran papel.

El depósito en las paredes vasculares de inmunocomplejos, con activación del complemento, conduciría a un aumento de la permeabilidad vascular y a un aflujo leucocitario.

cuyas enzimas lisosómicas serían un factor importante en la necrosis de la pared vascular.

Esta teoría inmunológica, lejos de excluir, complementa las teorías alérgicas e infecciosa ya discutidas.

En efecto, DIXON comprobó la existencia de inmunocomplejos en la enfermedad del suero experimental de conejos. Si la Panarteritis nodosa es una enfermedad por inmunocomplejos cabe así relacionarla con la hipersensibilidad tipo III o tipo "Arthus", lo que de algún modo daría razón a GERLACH (85) cuando ya en 1923 vio la similitud entre las lesiones vasculares de la P. A. N. y las que se producían en el "fenómeno de Arthus".

Y, por otra parte, se ha sugerido por GOCKE (38) la posibilidad de que inmunocomplejos formados por antígeno Australia y anticuerpos anti-antígeno Australia (HAA-anti-HAA) pudieran ser los responsables del proceso en algunos casos. Si ello es cierto, otros virus y bacterias podrían estar implicados de forma similar en la etiopatogenia de la P. A. N. uniendo así las teorías infecciosa e inmunológica.

Por último, es preciso consignar la extraordinaria importancia del descubrimiento de YUST, citado antes, dado que el hallazgo, tanto en los enfermos como en sus familiares clínicamente sanos, de un mismo factor citotóxico abre un nuevo horizonte, la herencia, en la etiología de la Panarteritis nodosa.

CUADRO CLINICO

Forma de comienzo.—Es tan variado que muy frecuentemente no se sospecha en absoluto que el enfermo tenga una Panarteritis nodosa.

Como ya comprobó BOYD (62), muchas veces se piensa en un problema infeccioso de curso prolongado, como fiebre tifoidea, brucelosis, endocarditis bacteriana, etc.; en otras ocasiones se polarizan los estudios a descartar un problema digestivo, bien sea infeccioso, como colecistitis, o neoplásico (gástrico, pancreático, etc.). Cuando el cuadro inicial es hipertensivo o urémico, se piensa en glomerulonefritis, y si se presenta con un problema neurológico, se intentan descartar una a una las múltiples etiologías de la polineuritis.

En nuestros enfermos el síntoma inicial más frecuente fue la **fiebre** y las **lesiones cutáneas**; diez enfermos presentaron uno de estos dos síntomas como primera manifestación de la enfermedad, lo que representa un 34,49 por 100 del total. Pero dentro de aquellos cuyo primer síntoma fue cutáneo, sólo seis, es decir el 20,69 por 100 del total, comenzaron con nódulos subcutáneos; dos enfermos (el 6,90 %) debutaron con livedo racemosa o reticular y uno mostró inicialmente lesiones papulosas o necróticas.

Cinco enfermos, el 17,24 por 100, comenzaron con artropatía, de los que en tres era verdadera mono o poliartritis y en dos tan sólo artralgias.

En dos enfermos lo inicial fue una marcada repercusión general; sólo uno comenzó con neuropatía periférica y otro con hemoptisis.

De ellos tan sólo en algunos de los que se presentaron con nódulos subcutáneos o livedo racemosa y en el enfermo que comenzó con la neuropatía periférica se sospechó la posibilidad de una Panarteritis nodosa.

Síntomas generales:

1. **Fiebre.**—La fiebre es el síntoma más frecuente; suele ser persistente y acompañarse de sudoración abundante. En ocasiones es elevada o muy elevada; otras veces, la mayoría, según NUZUM Y NUZUM (54) y TALBOTT (48), es sólo moderada y, como vimos antes, suele ser una de las manifestaciones iniciales del proceso.

En nuestra casuística 24 enfermos tuvieron fiebre, es decir el 82,76 por 100, de los cuales en 20, o sea en el 68,97 por 100, fue elevada. En la estadística de FROHNERT y SHEPS (56) también la fiebre fue el síntoma más frecuente, con el 76 por 100 de sus casos, así como en la de PEDRO-PONS y colaboradores (11), con un 90 por 100 y en la de MOWREY y LUNDBERG (89), con un 68 por 100 del total.

La causa de producción de la fiebre es, sin duda, la inflamación vascular generalizada, aunque en los casos que presentan afectación del sistema nervioso central pueda jugar un papel la alteración de los centros termorreguladores.

2. **Repercusión general.**—Consideramos dentro de este apartado la existencia de astenia, anorexia y pérdida de peso, bien de forma aislada o conjuntamente.

En 17 de nuestros 29 enfermos, es decir en el 58,62 por 100, hubo afectación del estado general, acusada en 11 (el 37,93 %) y moderada en los seis restantes.

Los porcentajes de NUZUM Y NUZUM (54) y MOWREY y LUNDBERG (89) son algo inferiores al nuestro, ya que sólo el 46 por 100 de los enfermos en ambas series tuvieron repercusión general; sin embargo, FROHNERT y SHEPS (56) encontraron que un 71 por 100 de sus casos tuvieron pérdida de peso (estos autores no valoraron la astenia y anorexia en su estadística).

En gran número de enfermos la repercusión general acusada hace pensar en un proceso de estirpe neoplástica, como ocurrió inicialmente en nuestros dos pacientes que debutaron con este síntoma.

Síntomas por aparatos:

1. **Aparato digestivo.**—Es uno de los aparatos que con más frecuencia se afecta; en conjunto alrededor de un 62 por 100 presenta molestias relacionadas con el mismo (54) y, según MOWREY y LUNDBERG (89), que hicieron ya hace años una excelente revisión con énfasis especial en las localizaciones digestivas, un 46 por 100 de sus enfermos tenían síntomas gastrointestinales y un 21 por 100 hepatomegalia.

Analizaremos a continuación las diversas manifestaciones digestivas. El dolor abdominal es muy frecuente y puede deberse a múltiples causas, como abdomen agudo (11) por perforación gástrica o intestinal, por trombosis mesentérica (91), por hemoperitoneo, a consecuencia de la ruptura de un aneurisma (92) o por apendicitis o colecistitis agudas que requieren intervención quirúrgica y el estudio histológico ulterior, demuestra que en realidad lo que existe es una afectación arterítica de los vasos en dichos órganos (90) (58) (94). También se puede presentar un cuadro de intenso dolor abdominal con clínica de pancreatitis aguda por infarto o hemorragia pancreáticos (78) (93), a veces con una diabetes de aparición brusca (93).

Otras veces el dolor abdominal no es tan intenso, sigue el ritmo horario y puede acompañarse de náuseas y vómitos; corresponde a un dolor de ulcus gastroduodenal, que en ocasiones puede llevar al fallecimiento por hematemesis y/o melenas.

También puede haber dolor abdominal por angor mesentérico debido a afectación arterítica de dichos vasos.

También pueden presentarse cuadros de diarrea intensa, que curse con rectorragias simulando una enteritis o una colitis ulcerosas (11) (95) (96).

En cuanto a la afectación hepática lo más frecuente es que clínicamente exista ictericia y/o hepatomegalia, acompañadas de alteraciones bioquímicas del funcionalismo hepático (97), no obstante estas últimas muchas veces son de escaso valor dada la fre-

cuencia de disproteinemia que suelen tener los enfermos con Panarteritis, lo que puede dificultar la valoración correcta de algunos test de función hepática. Teniendo en cuenta la positividad del HbAg en ciertos casos de P. A. N., no es extraño que algunos enfermos que presenten además ictericia sean diagnosticados inicialmente de hepatitis (137). Es casi un axioma que **todo infarto hepático debe hacer sospechar la presencia de una Panarteritis nodosa** como enfermedad de fondo (11), lo que ocurre es que muy pocas veces da manifestaciones clínicas lo suficientemente claras ya que estos infartos son con bastante frecuencia oligo o asintomáticos.

En ocasiones, la ruptura de un aneurisma del árbol vascular hepático puede originar una hepatomegalia brusca y dolorosa o incluso un cuadro de abdomen agudo por hemoperitoneo, como ya citamos anteriormente (92). Tanto el infarto hepático como la hemorragia intraparenquimatosa pueden dar lugar a ictericia y elevación de los niveles séricos de transaminasas, lo que plantea serios problemas de diagnóstico diferencial con la hepatitis.

En el 51,72 por 100 de nuestros enfermos hubo manifestaciones digestivas. De ellos, ocho pacientes (el 27,58 %) tuvieron en algún momento de su evolución dolor abdominal difuso e inespecífico. Otros tres presentaron ulcus gastroduodenal que les condujo a la muerte por hemorragia digestiva, sin haber tenido molestias compatibles con ulcus previamente a la Panarteritis y sin haber sido tratados con corticoesteroides, que podrían haber favorecido la presentación de un ulcus.

Seis enfermos, es decir un 20,69 por 100 tuvieron hepatomegalia; uno solamente ictericia y también un enfermo solamente tuvo un cuadro compatible con colecistitis, comprobándose posteriormente en el estudio histológico la existencia de una Panarteritis en los vasos de la vesícula biliar. Este enfermo falleció unos dos meses después a causa de su Panarteritis y ello nos hace pensar que muchos casos de Panarteritis localizada en el apéndice, en la vesícula o en el útero no son una enfermedad localizada como creen algunos, sino, a veces, sólo el primer síntoma de una Panarteritis nodosa genuina que posteriormente aparecerá con todo su cortejo sintomático.

2. Afectación cutánea.—Aunque es frecuente la presentación de síntomas cutáneos su incidencia varía notablemente de unas estadísticas a otras. FROHNERT y SHEPS (56), dan un porcentaje del 58 por 100; MOWREY y LUNDBERG (89) del 40 por 100; otros autores (10) (11) (48), dan cifras más bajas, sobre un 25-27 por 100, y por fin otros, como SPIEGEL (58) dan porcentajes más elevados, del 70 por 100.

Nosotros hemos encontrado síntomas cutáneos en 21 de nuestros enfermos, lo que representa un 72,41 por 100 del total, cifra que, como puede verse, es algo superior a la de otros autores.

Pero lo más significativo es el alto porcentaje de nuestros pacientes que presentaron **nódulos subcutáneos**, el 48,26 por 100 frente a un 16-18 por 100 de otros autores

(56) (98). Esta disparidad de porcentajes puede explicarse, entre otras razones, por el hecho de que los nódulos subcutáneos son muy variables de tamaño, desde 1-2 mm. hasta 1 cm. ó más de diámetro, y su localización a veces profunda no permite llegar a ellos con facilidad por la palpación; además suelen ser casi imperceptibles para el enfermo porque no producen usualmente apenas molestias y su aparición y desaparición es, por lo general, fugaz, todo lo cual añade notable dificultad a su búsqueda. Lo mejor para encontrarlos es palpar cuidadosamente brazos y piernas a lo largo del trayecto de los vasos, prestando gran atención a muñecas, tobillos y cara interna de brazos y antebrazos que es donde asientan con mayor frecuencia (99), aunque pueden localizarse en cualquier parte; a uno de nuestros le apareció en un costado y a otro en la frente. La mayor importancia de los nódulos subcutáneos reside no sólo en su interés clínico, sino



FIG. 1.—Caso P-22.
Nódulo subcutáneo en cara anterior de pierna.

además en el hecho de que su estudio histológico por biopsia, relativamente poco molesta puede dar el diagnóstico del proceso, dado que estos nódulos son aneurismas arteriales en la mayoría de los casos o tejido inflamatorio perivascular con fibrosis en los restantes (48) (figs. 1 y 2).

Otra manifestación cutánea que en nuestra casuística se ha presentado en tres enfermos (es decir, en un 10,34 %) son las **lesiones ulcerosas de la piel** que se producen por infartos cutáneos a consecuencia de afectación arterítica con oclusión total o parcial de la luz de las arterias nutricias correspondientes. Estas úlceras junto con los nó-



FIG. 2.—Caso P-22.
Nódulo subcutáneo a nivel de tobillo derecho, con inflamación articular.

dulos subcutáneos, gangrenas periféricas, equimosis y en ocasiones livedo reticular son consideradas por BRAVERMAN (100) como los signos cutáneos típicos de Panarteritis nodosa.

Hemos observado **livedo racemosa o reticular** en tres enfermos de nuestra casuística, es decir igual número de casos que los que presentaron úlceras de la piel. Esta manifestación cutánea que representa sólo una dilatación de las venas del plexo subpilar, lo que da lugar a una coloración violácea subcutánea arborescente (livedo racemosa) o cuadriculada (livedo reticular), similar a la que se produce normalmente cuando desciende la temperatura ambiente, ha sido considerada por muchos como muy sugestiva de Panarteritis (101) (102), no tanto por otros (13) (100). Creemos que es un

signo de valor para pensar ante él, en angieitis en sentido amplio y que su presencia refuerza grandemente la sospecha, cuando existe, de Panarteritis nodosa (fig. 3).



FIG. 3.—Caso P-9.
Livedo racemosa.

Sólo hemos observado un caso que presentó **petequias** que en otras series (56) son bastantes frecuentes y pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con la púrpura de SCHONLEIN-HENOCH (11).

En cuatro casos, el 13,79 por 100, hemos observado **erupciones** (maculosas en tres y papulosas en uno), lo que, aunque carece del valor diagnóstico de otros signos cutáneos, es bastante frecuente.

Por último, un enfermo presentó **prurito** y en dos apareció **fenómeno de Raynaud**, que indica, asimismo, un trastorno en la irrigación periférica.

No se presentó ningún caso con **gangrena** en las extremidades, síntoma que, como dijimos, se considera como muy importante (100) (103).

También se han visto enfermos de Panarteritis nodosa con **eritema multiforme** (104) y, a veces, con **vesículas y ampollas**, pero tampoco hemos tenido ocasión de observar ningún caso con esta sintomatología, por lo demás poco frecuente.

3. **Afectación neurológica.**—En nuestra casuística, 16 enfermos, o sea el 55,17 por 100, presentaron sintomatología neurológica. Estudiaremos separadamente las manifestaciones del sistema nervioso central y las del periférico.

a) **Sistema nervioso central.**—Se afecta entre el 8 y el 25 por 100, según las series (10) (11). En los protocolos revisados por nosotros el porcentaje es del 13,79 por 100, ya que cuatro enfermos tuvieron diversas manifestaciones neurológicas centrales.

Aunque la **cefalea** es un síntoma muy frecuente en estos enfermos, no la hemos tomado en consideración siempre y cuando cursara de forma aislada, en primer lugar porque la mayoría de los enfermos con hipertensión arterial o con fiebre moderada o elevada la presentan y en segundo lugar por la banalidad e inespecificidad de la misma por sí sola.

Dos enfermos, el 6,90 por 100, tuvieron durante la evolución del proceso **estupor acusado** sin llegar a situación comatosa.

Un enfermo tan sólo presentó un accidente vasculo-cerebral transitorio con afasia y hemiparesia derecha que duró veinticuatro horas, recuperando posteriormente la palabra y la totalidad de sus funciones motoras. Estos episodios transitorios son relativamente frecuentes y a veces hacen sospechar la existencia de una arterioesclerosis cerebral o, si los brotes son múltiples y con manifestaciones clínicas variadas, se puede pensar que el enfermo padece una **esclerosis múltiple** (105). En ocasiones, los accidentes vasculo-cerebrales dejan déficit permanente (hemiplejia, monoplejia, afasia) o manifestaciones extrapiramidales (rigidez, temblor, etc.), casi siempre secundarios a trombosis o hemorragias. También una lesión vascular a nivel medular puede, por rotura de un aneurisma, dar lugar a una **hematomielia** con toda su sintomatología y la ruptura de un vaso meníngeo, originar una hemorragia subaracnoidea.

Pero no es sólo la hemorragia subaracnoidea la responsable del síndrome meníngeo que se observa en ocasiones en enfermos con Panarteritis nodosa.

Un caso nuestro, al igual que algún otro de la literatura médica (11), tuvo un síndrome meníngeo, con fiebre, cefalea intensa, rigidez de nuca, signos de Kernig y Brudzinski positivos, e incluso Babinski bilateral; el estudio del líquido cefalorraquídeo demostró una elevación de las proteínas (120 mg. %) y de 90 a 100 células por mm³ de predominio linfocitario, siendo la glucosa de 70 mg. por 100; el líquido era claro y no había hematíes. Se diagnosticó inicialmente de meningocefalitis viral y fue tratado con 40 mg/día de 6-metil-prednisolona, con lo que mejoró rápidamente. La enferma quedó bien a excepción de brotes ocasionales de nódulos subcutáneos en manos discretamente dolorosos, que le venían apareciendo desde unos cinco meses antes de su cuadro menín-

geo y a los que no había prestado mucha atención; la biopsia de uno de estos nódulos demostró que el proceso era una Panarteritis nodosa.

b) **Sistema nervioso periférico.**—Su afectación es, sin duda alguna, mucho más frecuente que la del sistema nervioso central. Diversos autores (11) (48) (56) (106) cifran su frecuencia alrededor del 50 por 100 de los casos (entre el 42 y 55 %).

Nosotros hemos hallado neuropatía periférica en el 51,72 por 100 de nuestros enfermos.

Esta neuropatía periférica que se debe a afectación arterítica de los “*vasa nervorum*” (106) es, en realidad, una mononeuritis múltiple cursando, por lo general, con manifestaciones asimétricas y variables, aunque suelen afectarse más intensamente los miembros inferiores (48).

Entre nuestra casuística, el síntoma más frecuente fue la pérdida de fuerza que le observamos en once casos (37,93 %) y se acompañó en diez de ellos de hipo o areflexia, y en ocho de atrofia muscular. Ocho enfermos también tuvieron hipoestesia en diversos territorios (algunos de ellos combinada con pérdida de fuerza en las mismas u otras zonas).

Cuatro pacientes aquejaron parestesias y dos cursaron con molestias dolorosas en algún trayecto nervioso.

Uno de nuestros casos se caracterizó por la aparición de paresia facial izquierda y de hipoacusia de percepción bilateral, que no había tenido previamente pero que persistió después de haber remitido con tratamiento médico toda la sintomatología, incluida la paresia facial.

Tres enfermos aquejaron intensas mialgias junto con otros signos de neuropatía periférica. Estas mialgias, que a veces son tan intensas que pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con la triquinosis (1) y con la dermatomiositis o polimiositis agudas, son secundarias bien a la neuropatía periférica que suele coexistir con ellas, o a la afectación arterítica de los vasos musculares (48).

4. **Afectación renal.**—Los síntomas y datos analíticos que indican una alteración del riñón son bastantes frecuentes en el curso de la Panarteritis nodosa. Sin embargo, en ocasiones cursan poco a poco, solapadamente hasta que conducen a una insuficiencia renal que es una de las causas más frecuentes de fallecimiento de estos enfermos.

Quizá sea esa evolución lenta y paulatina de la afectación renal lo que hace que exista una cierta discordancia entre la sintomatología subjetiva y los hallazgos analíticos de estos enfermos, lo que han comprobado diversos autores (48) (56).

Los síntomas son variables, desde dolor en fosas renales hasta hematuria intensa o moderada, disuria, polaquiuria o nicturia y en ocasiones edemas; la hipertensión arterial, que acompaña con tanta frecuencia a algunas nefropatías será tratada cuando nos de-

diquemos al aparato cardiovascular. Del mismo modo otros signos analíticos que puedan tener relación con una nefropatía crónica (anemia, etc.), serán tratados en el apartado correspondiente.

Sin embargo, debemos destacar algunos hechos que pueden inducir a errores de diagnóstico; por ejemplo, cuando el enfermo cursa con una alteración progresiva e importante de su función renal y con hipertensión arterial persistentemente elevada se pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial entre la Panarteritis nodosa y la hipertensión maligna, máxime si se tiene en cuenta que en ésta última también se aprecian lesiones de necrosis fibrinoide en los vasos renales (11).

Otra posibilidad de confusión se presenta en algunos episodios de trombosis de pequeños vasos renales que dan lugar a intenso dolor en fosas renales con irradiación ureteral, en ocasiones, y hematuria macroscópica; en esa circunstancia y si no hay otra sintomatología clara que permita la sospecha de Panarteritis se puede suponer que el cuadro está en relación con un cólico nefrítico (11).

Es relativamente frecuente que un aneurisma de un vaso renal se rompa y dé lugar a una hemorragia intraparenquimatosa o a un hematoma perirrenal que puede confundirse con un absceso o un tumor renales (107) (108).

Es poco frecuente la confusión con una glomerulonefritis aguda o crónica.

Hay un sólo caso descrito de insuficiencia renal tubular que cursó con pérdidas iónicas intensas y diabetes insípida pitresin-resistente (109).

Entre los 29 casos de Panarteritis nodosa que hemos estudiado, ocho enfermos, el 27,59 por 100, presentaron sintomatología relacionada con el riñón y vías urinarias. De ellos, sólo uno tuvo polaquiuria; tres presentaron hematuria macroscópica; en cuatro casos el volumen de la diuresis fue reducido, sin llegar a la anuria en ningún momento. Por último en seis casos, el 20,69 por 100, existieron edemas, moderados o intensos, de los que cuatro exhibieron además un cuadro bioquímico de síndrome nefrótico.

La función renal, medida por las cifras de urea y los aclaramientos de creatinina y/o ureico estaba alterada en 10 enfermos, o sea en el 34,49 por 100 del total, siendo muy reducida en dos, el 6,90 por 100.

En 15 enfermos, el 51,72 por 100, se encontraron hallazgos patológicos en el análisis de orina, existiendo proteinuria discreta, y leucocituria en ocho, hematuria en 10 y cilindros hialinos-granulosos, granulosos o hemáticos en 10 pacientes. No hemos observado en ningún enfermo la presencia de "telescopaje" en el sedimento urinario, como descubrieron KRUPP (110) y COLE (111) y que consideraron muy típico de colagenosis; sin embargo, luego se ha comprobado que en otras enfermedades renales puede existir ese fenómeno en el sedimento urinario (112) y, por otra parte, como es lógico, su ausencia no excluye la existencia de una colagenosis.

En conjunto, el porcentaje de afectación renal es algo inferior en nuestra casuística al de otros autores, como FROHNERT y SHEPS (56), que dan alteraciones en el sedimento urinario en un 60 por 100, de sus casos y RALSTON y KVALE (113), que observaron sintomatología de vías urinarias en el 45 por 100 de sus pacientes y alteraciones analíticas en el 89 por 100 de los mismos.

5. Afectación cardiocirculatoria.—De nuestros enfermos 11, o sea el 37,93 por 100, tuvieron síntomas cardiocirculatorios. El síntoma que con mayor frecuencia se objetivó fue la hipertensión arterial, en siete pacientes, el 24,14 por 100.

Esta proporción es similar a la de PEDRO-PONS y colaboradores (11) que encontraron hipertensión arterial en el 30 por 100 de sus enfermos pero inferior a la mayoría de las estadísticas amplias (54) (89) que dan porcentajes superiores al 50 por 100.

Según WIBENS y GLYM (114), sólo en el 11 por 100 de los enfermos la hipertensión precedería a la Panarteritis nodosa mientras que en el resto sería posterior a ella, lo que es un importante elemento en contra de ZEEK (5) y (6), quien pensaba en la etiología hipertensiva de la Panarteritis, como vimos páginas atrás.

En nuestra casuística los siete enfermos hipertensos tenían las cifras tensionales elevadas ya en el momento de su ingreso, lo que pasa es que como la enfermedad llevaba un tiempo de evolución previo variable, entre dos meses y dos o tres años, no podemos juzgar cuántos eran hipertensos al comienzo del proceso. Sin embargo, el caso P-8 es significativo; esta enferma, cuando comenzó su proceso, era normotensa, y luego, después de ser tratada con corticosteroides, desarrolló una hipertensión arterial bastante marcada, con la que ingresó en el Hospital; en la necropsia se comprobaron numerosas lesiones vasculares a nivel renal en fase residual todas ellas.

Este caso apoya, en cierto modo, la teoría ya sustentada hace algunos años por ROSE y SPENCER (8), quienes opinaban que la hipertensión arterial es siempre la consecuencia de la presencia de lesiones vasculares renales en fase de curación histológica; en el caso comentado previamente el tratamiento esteroideo pudo inducir a la fibrosis de las lesiones renales que tenía la enferma y, al disminuir la luz vascular y por tanto el flujo renal a causa de ella, se puso en marcha el sistema renina-angiotensina que desencadenó la hipertensión.

Por eso, ahora que pueden realizarse determinaciones de angiotensina con cierta facilidad, creemos que sería muy conveniente valorar las variaciones de la misma en los pacientes con Panarteritis nodosa, sobre todo cuando ésta se acompañe de hipertensión arterial. De lo que no cabe duda es que los casos que cursan con hipertensión tienen a la larga peor pronóstico y mayor facilidad para desarrollar una insuficiencia renal o una insuficiencia cardíaca que los normotensos.

Aparte de la hipertensión arterial, en tres enfermos de nuestra casuística, lo que representa el 10,34 por 100, hubo manifestaciones clínicas electrocardiográficas compatibles

con **miocardiopatía difusa** (dos de ellos con insuficiencia cardíaca) cuya causa más frecuente suele ser la afectación de las pequeñas arterias musculares del corazón, aunque en ocasiones la insuficiencia cardíaca es secundaria a la hipertensión arterial.

También la afectación de los pequeños vasos musculares cardíacos puede favorecer la presentación de trastornos del ritmo que, a veces, suelen conducir a la muerte como en dos de nuestros enfermos que fallecieron por **fibrilación ventricular**; uno de ellos había tenido ya previamente algún episodio de **taquicardia paroxística**.

Sólo uno de nuestros pacientes tuvo un **infarto de miocardio**. La escasa frecuencia con que se presenta el cuadro clínico de infarto de miocardio comparada con la gran frecuencia de la oclusión anatómica de las coronarias en esta enfermedad se debe a que la oclusión se hace poco a poco y permite el establecimiento de una buena circulación colateral (108). No obstante siempre que un sujeto joven, sin enfermedades metabólicas que favorezcan la arteriosclerosis, presente un cuadro de angor pectoris o de infarto de miocardio, debemos inexcusablemente despistar que la causa de este episodio sea una Panarteritis nodosa.

No hemos visto ningún enfermo con pericarditis seca o húmeda ni con hemorragia pericárdica secundaria a la rotura de aneurismas; estos cuadros aunque poco frecuentes pueden presentarse en ocasiones (50) (115).

Tampoco hemos comprobado ningún signo que hiciese sospechar afectación endocárdica en ninguno de los pacientes que hemos revisado, aunque en uno de ellos la existencia de fiebre, taquicardia y soplo sistólico en foco aórtico hizo pensar en principio que se tratase de una endocarditis bacteriana, lo que no se comprobó posteriormente.

6. Afectación respiratoria.—Una de las mayores controversias en lo que va de siglo con respecto a la Panarteritis nodosa es si ésta cursa o no, con frecuencia, con manifestaciones respiratorias y, fundamentalmente, con asma.

ZEEK (5) (6), pensaba que la afectación pulmonar era mucho más sugestiva de "angeitis por hipersensibilidad" que de Panarteritis nodosa y, por su parte, CHURG y STRAUSS (4) encontraron que en trece de catorce enfermos con asma, eosinofilia y arteritis había también granulomas extravasculares, por lo que desde entonces se relaciona el asma con la "enfermedad de Churg-Strauss". Sin embargo ello no quiere decir, en ningún modo, que la presencia de manifestaciones asmáticas excluya a la Panarteritis nodosa; como dijimos antes, sólo trece pacientes por ellos revisados tenían "angeitis granulomatosa", lo que quiere decir que el otro restante era una Panarteritis nodosa con asma bronquial.

Del mismo modo en nuestra casuística, una enferma, que venía teniendo brotes asmáticos, eosinofilia y en alguna ocasión derrame pleural, padecía una Panarteritis nodosa típica, ya que en la necropsia no se encontraron en ningún órgano, ni granulomas ni infiltración difusa de eosinófilos.

Independientemente del asma bronquial pueden aparecer otra serie de manifestaciones clínicas y radiológicas, en relación con el aparato respiratorio.

En dos enfermos, encontramos derrames pleurales transitorios que, en la mayoría de las ocasiones son la consecuencia de vasculitis de los vasos de la pleura o de infartos pulmonares, aunque también cabe la posibilidad que se deban a insuficiencia cardíaca.

En un sólo paciente comprobamos la existencia de hemoptisis que, además, fue la primera manifestación de enfermedad.

Las hemoptisis, que son secundarias en la mayoría de las ocasiones a pequeños infartos por angeitis, plantean a veces problemas de diagnóstico diferencial con la tuberculosis (116) sobre todo teniendo en cuenta que radiológicamente puede haber cavernas, por infarto pulmonar (48) o condensaciones en los vértices pulmonares que hagan sospechar la existencia de una infección tuberculosa.

Hemos encontrado tres enfermos con **condensaciones pulmonares** en el estudio radiográfico de tórax, lo que representa el 10,34 por 100 de nuestra casuística. Estas condensaciones son a menudo fugaces, recordando el síndrome de Löffler, en ocasiones únicas y redondeadas; otras veces múltiples y de variada localización y pueden confundirse, como en uno de nuestros enfermos, con metástasis pulmonares (48), y en el caso de ser muy pequeñas y numerosas, con tuberculosis miliar (117). Menos frecuente es que muestren una imagen intersticial (11) o de fibrosis pulmonar.

Por último, seis enfermos de nuestra serie, el 20,69 por 100, tuvieron disnea. Cuando existen condensaciones pulmonares o derrame pleural es lógico que, a menudo, haya también disnea; en algunos casos en los que coexisten afectación pulmonar y cardíaca la disnea puede ser de origen mixto, al igual que lo es en aquellos enfermos en los que, además de las lesiones pulmonares, se presente anemia en grado moderado o importante.

En resumen, ocho enfermos, o sea el 27,59 por 100, tuvieron diversas manifestaciones respiratorias.

7. Afectación del aparato locomotor.—No trataremos aquí la afectación muscular de la que ya hablamos al referirnos al sistema nervioso, por considerar que en muchas ocasiones las manifestaciones musculares eran secundarias a lesiones del sistema nervioso periférico.

La afectación articular suele ser frecuente y variada hasta el punto que FRIEDMANN (118) considera que se debe hacer una subdivisión entre las diversas manifestaciones clínicas de las mismas, a saber:

- a) Artralgias y mialgias.
- b) Poliartritis aguda y subaguda.
- c) Poliartritis crónica deformante progresiva.

Lo más frecuente es observar poliartralgias, que no son sino la expresión de artritis de los pequeños vasos de las articulaciones.

En algunas estadísticas la frecuencia de artralgias llega a ser del 100 por 100; lo usual es que no alcance esos valores, aunque suele pasar del 50 por 100 (118) (119) (120) (121).

Entre nuestros enfermos, quince, el 51,72 por 100, tuvieron molestias articulares que fueron artralgias tan sólo en ocho casos, el 27,59 por 100, monoartritis en uno y poliartritis en seis, el 20,69 por 100. De estos últimos un caso llevaba varios años diagnosticado de artritis reumatoide por presentar un test de Rose muy positivo hasta que la aparición de nódulos subcutáneos y su biopsia permitieron establecer el diagnóstico exacto.

Ya diversos autores (8) (122) han observado enfermos que presentaban síntomas articulares e incluso bioquímicos muy sugestivos de artritis reumatoide que incluso estuvieron tratados en ese sentido durante bastante tiempo (123) y que posteriormente desarrollaron un cuadro florido de Panarteritis nodosa.

Ante estos hechos cabe preguntarse si estos enfermos tenían desde el principio una Panarteritis nodosa con manifestaciones iniciales de poliartritis crónica progresiva o si en realidad padecían una artritis reumatoide y el tratamiento de la misma, con sales de oro, antipalúdicos de síntesis o incluso corticosteroides, podría haber favorecido el desarrollo de una angitis "por hipersensibilidad", histológica y clínicamente similar a una Panarteritis nodosa genuina.

En esos casos de duda lo mejor es practicar una biopsia sinovial que demostrará alteraciones típicas de artritis reumatoide si es ésta la enfermedad de base o lesiones vasculares de Panarteritis (121), en caso de que éste sea el diagnóstico exacto. Se ha comprobado que el **factor reumatoide** valorado mediante el test de Waaler-Rose puede ser positivo en la Panarteritis nodosa y no sirve para el diagnóstico diferencial entre estos dos procesos; en nuestra casuística de once enfermos a los que se practicó, fue positivo en tres, y de éstos sólo uno, el caso antes comentado, podía plantear problemas de diagnóstico diferencial.

En otras ocasiones las artralgias y poliartritis pueden simular el cuadro de la fiebre reumática y, como dijimos al hablar de la etiopatogenia de la Panarteritis nodosa, ha habido quien ha relacionado ambos procesos (9) (59) (60) (61). No obstante, el diagnóstico diferencial es más fácil no sólo por la positividad de la Antistreptolisina O sino, sobre todo, por la buena respuesta al tratamiento adecuado en caso de fiebre reumática, como ocurrió en un enfermo nuestro.

8. Afectación del bazo y ganglios linfáticos.—Sólo en seis enfermos observamos aumento de tamaño de estas estructuras. En cuatro de ellos hubo adenopatías, y en tres, esplenomegalia moderada. En ninguno de nuestros enfermos fue un síntoma inicial ni tampoco excesivamente significativo; ninguno de ellos tuvo dolor abdominal que hiciese sos-

pechar la existencia de un infarto esplénico como puede verse a veces en esta enfermedad (11).

Hay algunos autores que apenas mencionan la posibilidad de una afectación esplénica o ganglionar en esta enfermedad; sin embargo, hay que tener presente que, aunque raramente, en ocasiones un cuadro febril, con repercusión general, esplenomegalia y adenopatías, puede ser catalogado de un linfoma en sentido amplio y tratarse de una Panarteritis nodosa.

9. Afectación del sistema endocrino y aparato genital.—La afectación de las glándulas endocrinas es excepcional. Tan sólo merece la pena citar que, en muy raras ocasiones, puede haber un cuadro de insuficiencia suprarrenal por afectación de los vasos nutricios de las mismas (48).

Pero la sintomatología de los órganos genitales es algo más frecuente. Puede presentarse orquitis y/o epididimitis (115), aunque a veces, como ya veremos, la lesión anatómica de estas estructuras no requiere que cursen con síntomas clínicos manifiestos.

Uno de nuestros enfermos tuvo una epididimitis clara y otro tuvo manifestaciones de “impotencia coeundi”, aunque, como es lógico, este síntoma debe achacarse a la neuropatía periférica que, por otra parte, era clara y evidente en dicho enfermo.

No hemos observado ningún caso de prostatitis, como han visto algunos autores (120) (125).

10. Afectación ocular.—Dejando aparte las alteraciones del fondo de ojo en los enfermos que cursaron con hipertensión arterial y que forman parte del conjunto sindrómico de ésta, no hemos observado sintomatología ni signos oculares significativos en nuestros enfermos.

No obstante, y aunque de forma variable, entre un 20 y un 75 por 100, según las estadísticas (48), suelen observarse algunas manifestaciones que resumiremos a continuación:

Por afectación de los vasos oculares pueden aparecer **nódulos coroideos** similares, pero más fugaces que los que se observan en la tuberculosis miliar (11), trombosis de arterias y venas retinianas, parálisis oculares por afectación vascular de los músculos oculares o de los pares craneales III, IV y VI, tenonitis, hemorragias oculares, neuritis isquémica del nervio óptico con atrofia papilar, etc. (126).

Independientemente puede verse desde edema parpebral, conjuntivitis, escleritis, iridociclitis y uveitis anterior aguda hasta úlceras corneales, formación de cuerpos citoides similares a los que se ven en el lupus eritematoso y, sobre todo, desprendimientos de retina, a veces bilaterales, múltiples, recidivantes y con escaso compromiso de la visión (11).

Por último, puede observarse la aparición de alteraciones campimétricas o diplopia de origen central por alteraciones vasculares a nivel del sistema nervioso central (126).

DATOS DE LABORATORIO

A) **Hemograma.**—Es frecuente observar cierto grado de anemia que puede llegar a ser considerable y que suele presentarse en más de la mitad de los pacientes (56) y (89), aunque algunas estadísticas no llegan a alcanzar esos valores (11).

Trece de nuestros enfermos, el 44,83 por 100, tuvieron **anemia**, la mayoría de grado moderado, y sólo en cinco de ellos existía una justificación de la misma (cuatro tenían insuficiencia renal, y tres, hemorragias digestivas, coincidiendo ambas en dos pacientes); el resto no coincidieron ni con insuficiencia renal ni con pérdidas hemáticas que favoreciesen la presentación de su cuadro de anemia, la cual, por otra parte, era generalmente normocítica y normocrómica; sólo en tres enfermos fue discretamente hipercrómica y; en los que se acompañaron de hemorragia digestiva, de tendencia hipocrómica.

En quince nuestros casos hubo **leucocitosis**, lo que representa un 51,72 por 100. La cifra más elevada fue de 19.300 leucocitos por mm^3 (o μl), lo que está de acuerdo con otros autores (11) (48) que consideran muy poco frecuentes cifras leucocitarias superiores a 25.000 por mm^3 . Hemos encontrado **neutrofilia** en 10 pacientes y en tres más aumento notable del porcentaje de cayados sin neutrofilia global. Estos datos de leucocitosis con neutrofilia pueden plantear el diagnóstico diferencial con un proceso infeccioso (sepsis, etc.); sin embargo, la presencia frecuente de **eosinofilia** en la Panarteritis nodosa y su ausencia habitual en los cuadros sépticos puede ayudar en la orientación del enfermo.

La eosinofilia es, no obstante, muy variable, y suele presentarse en menos del 30 por 100 de los enfermos (11) (89), aunque algunos autores como FROHNERT y SHEPS (56), den porcentajes superiores al 40 por 100.

Nosotros la hemos observado en nueve enfermos (31,79 %) y por lo general ha sido moderada, ya que la cifra más elevada fue de 714 eosinófilos por mm^3 . Aunque algunos hayan encontrado casos muy superiores, 35.000 por mm^3 en un caso de FROHNERT y SHEPS (56) y 75 por 100 en otro de BLACKBURN (127) que además observó una leucocitosis insólita, de 100.000, pensamos que en la Panarteritis nodosa lo habitual es que la eosinofilia sea sólo moderada.

El hecho, por otra parte, de que algunos de los casos mencionados que tenían in-

tensa eosinofilia presentasen también asma bronquial hace pensar que quizá se tratase más bien de "angeitis de Churg-Strauss", en la que la eosinofilia es más intensa, que de Panarteritis nodosa genuina.

Por último, la velocidad de sedimentación estaba elevada en 25 enfermos, el 86 por 100 del total, de los que en 12 de ellos era superior a 60 mm/hora, en nueve estaba moderadamente alta y en cuatro enfermos el incremento era sólo discreto. El aumento de la velocidad de sedimentación puede relacionarse en muchos casos con el grado de anemia y con las alteraciones en el proteinograma que comentaremos a continuación.

En ningún enfermo encontramos alteraciones plaquetarias ni trastornos que hiciesen sospechar una "coagulación intravascular diseminada"; sin embargo, creemos que en todos los casos de P. A. N. es conveniente descartar la presencia de una "coagulopatía de consumo" porque ésta puede cursar de forma solapada, oligosintomática.

B) Proteinograma.—De 26 casos en que se investigó sólo fue normal en cinco de ellos, existiendo en los 21 restantes alteraciones en una o varias fracciones de las proteínas plasmáticas.

Desde que se inició el estudio del espectro proteico en los diversos estados de enfermedad pudo comprobarse que en la Panarteritis nodosa solía observarse hiperproteinemia con inversión del cociente albúmina/globulina (128).

Es evidente que el dato anormal más frecuente es la hipoalbuminemia que hemos observado en 17 enfermos, el 65,38 por 100, y no es menos cierto que ello se debe en gran parte, a la marcada repercusión general con que suele cursar la enfermedad que nos ocupa.

Sólo en siete enfermos, el 26,92 por 100, hemos encontrado hipergammaglobulina, lo que diferencia notablemente este proceso del lupus eritematoso en el que el aumento de las globulinas gamma es mucho más frecuente.

También en siete pacientes pudimos comprobar aumento de las cifras de alfa-1-globulina por encima de la normal, frente a tres casos en los que se encontraban elevados los valores de alfa-2-globulina; ello difiere algo de lo observado por otros autores (11) para quienes el aumento de alfa-2-globulina es más evidente que el de la fracción alfa-1. Por último hay que consignar que en cinco enfermos observamos aumento de las beta-globulinas.

Y en un caso comprobamos un moderado aumento de IgG, con normalidad del resto de las fracciones de inmunoglobulinas.

C) Otros datos analíticos.—En catorce enfermos se investigó el fenómeno L. E. o la existencia de anticuerpos antinucleares; todos ellos dieron resultado negativo. Tampoco encontramos ningún caso con falsa positividad de la serología de lúes de siete pacientes en los que se investigó, aunque diversos autores han recogido casos de Panarteritis no-

dosa con positividad del fenómeno L. E. (108) y con más frecuencia de la serología de lúes.

También se ha reseñado que ocasionalmente pueden encontrarse **“crioglobulinas”**. Sin embargo, es preciso ser cauto en la interpretación de este hecho, porque lesiones vasculares necrotizantes similares a las de la Panarteritis nodosa pueden observarse en la púrpura crioglobulinémica y en otras disproteinemias (26) y ello puede llevarnos a cometer errores de diagnóstico en los casos difíciles. Nosotros no hemos encontrado crioglobulinas en nuestra casuística.

Sólo en uno de nuestros enfermos se investigó el antígeno Australia con resultado negativo; sin embargo, a la vista de los resultados obtenidos por otros autores (38) (64) (65), creemos que es preceptivo investigar la existencia del antígeno Australia en todos los enfermos con Panarteritis nodosa.

Ya comentamos previamente los datos de laboratorio en cuanto a la función renal y análisis de orina al exponer la sintomatología del aparato urinario y en el apartado dedicado al aparato locomotor expresamos también la importancia de la positividad del test de Waaler-Rose en la Panarteritis nodosa.

D) Radiografías y estudios especiales.—Dejando aparte las radiografías de tórax y aparato digestivo también comentadas, queremos hacer hincapié en el valor que tienen los estudios angiográficos en el diagnóstico de la Panarteritis nodosa.

En efecto, en casos de sospecha clínica de este proceso, puede ser de gran utilidad comprobar por arteriografía la existencia a nivel de diversos órganos de la economía (riñón, cerebro, pulmón, etc.) de lesiones aneurismáticas vasculares (41). Aunque no disponemos de estudios angiográficos en nuestros enfermos, merece la pena resaltar la conveniencia de este tipo de exploraciones no sólo con fines diagnósticos, sino también para valorar el pronóstico y el tratamiento en estos enfermos.

Los estudios de E. C. G., E. M. G. y E.E. G., también se comentaron con anterioridad en su lugar correspondiente.

FORMAS CLINICAS

Aunque se podrían considerar numerosas formas clínicas, de acuerdo con la sintomatología dominante, con la evolución, etc., pensamos que, en resumen, pueden reducirse a tres, a saber: Panarteritis nodosa clásica, Panarteritis nodosa cutis y Panarteritis visceral).

Dentro de la forma **“clásica”** incluimos todos aquellos casos en los que además de presentar manifestaciones viscerales de diversa índole (neurológica, digestiva, renal, ar-

ticular, cardiovascular, etc.) han tenido manifestaciones cutáneas de Panarteritis nodosa. De nuestros 29 enfermos, 18 han entrado dentro de este grupo, lo que representa más del 60 por 100 del total, siendo con mucho superior el número de varones, 14, al de las hembras que fue sólo de cuatro.

Para el grupo de "**Panarteritis nodosa cutis**" seleccionamos los enfermos que no han presentado a lo largo de su proceso ninguna manifestación a nivel visceral; su cuadro se redujo a la aparición de manifestaciones cutáneas en forma de nódulos, acompañándose tan sólo, en algunos casos, de fiebre y/o cierto grado de repercusión general. Como se verá más adelante, estos enfermos suelen tener también una evolución peculiar y, por lo general, benigna.

Sin embargo, en ocasiones, un enfermo, como ocurrió en uno de nuestros casos, que sólo ha tenido manifestaciones cutáneas durante meses o años, puede al cabo de ellos iniciar un proceso más general, a nivel de otros órganos o sistemas, transformándose en una **Panarteritis nodosa clásica**; por eso la **Panarteritis nodosa cutis** no debe ser catalogada como una entidad independiente, sino sólo como una forma clínica peculiar dentro de la Panarteritis nodosa.

Sólo hemos estudiado cuatro casos de **Panarteritis nodosa cutis**, pero algo muy importante a nuestro juicio es que en esta forma clínica se ha invertido la frecuencia de sexos, ya que sólo uno era varón, y tres, hembras.

Por último, los enfermos que cursaron sin ninguna manifestación cutánea han sido catalogados dentro de la **Panarteritis visceral**. Es de destacar la dificultad diagnóstica en estos casos, ya que al no exhibir lesiones cutáneas, es el cuadro general o las manifestaciones viscerales lo que llaman la atención del médico, encauzando a veces falsamente sus sospechas, hasta el punto que muchos enfermos sólo son diagnosticados en el estudio histológico de una biopsia (renal, muscular o de nervio) o de la necropsia. El conocimiento de esta forma clínica tan importante y su diagnóstico correcto en vida puede ser fundamental con vistas a conseguir, con el tratamiento adecuado, la posibilidad de una evolución más favorable.

Siete de nuestros enfermos, el 24,14 por 100, padecieron una Panarteritis visceral, seis varones y una hembra.

Tenemos constancia del fallecimiento de cinco, de los cuales en cuatro se realizó el diagnóstico en la necropsia y en otro fue diagnóstico inicialmente de **Panarteritis localizada en la vesícula biliar**, falleciendo dos meses después (a pesar de llevar un tratamiento correcto) con una generalización del proceso, y sin poder conseguir su necropsia. En los dos casos restantes el diagnóstico se realizó por biopsia renal y mejoraron con tratamiento apropiado.

Ello nos indica, por una parte, la dificultad del diagnóstico de que hablábamos antes, y por otra, la falacia de las llamadas "formas localizadas" de Panarteritis nodosa

que para nosotros no representan más que la manifestación inicial de una Panarteritis genuina, que tarde o temprano se generalizará.

ANATOMIA PATOLOGICA

Los conceptos básicos sobre las alteraciones histológicas que acontecen en la Panarteritis nodosa se deben fundamentalmente a ARKIN (63).

Se afectan, con preferencia, arterias de mediano y pequeño calibre y arteriolas, localizándose la lesión inicial en una pequeña zona de la capa media del vaso, sobre todo a nivel de su bifurcación y a partir de ese lugar se extiende el proceso para ocupar la totalidad de la circunferencia vascular, en ocasiones, y también en sentido proximal y distal. De ello se deduce que las alteraciones histológicas que se observan en este proceso son parcelares y por ello, con relativa frecuencia, observamos biopsias de enfermos con Panarteritis nodosa en las que los vasos están indemnes; una biopsia negativa jamás debe excluir el diagnóstico de Panarteritis y ante una sospecha clínica bien fundada es conveniente realizar más estudios histológicos para tratar de llegar a una conclusión válida.

Aunque con menos frecuencia que en las arterias de mediano calibre, también pueden verse lesiones en las venas. Sin embargo, los grandes vasos no se ven involucrados, a excepción de las alteraciones que se producen en ellos como consecuencia de la afectación de sus "vasa-vasorum", lo que puede originar incluso la aparición de aneurismas.

Es clásica la división en cuatro estadios propuesta por ARKIN de la evolución histológica de esta enfermedad.

En el estadio I, llamado también **degenerativo**, o con mayor propiedad "fase necrotizante-exudativa", se aprecia la existencia de necrosis fibrinoide (el término degeneración fibrinoide no es correcto) y de un edema a nivel de la capa media del vaso, a veces tan intenso que puede dar lugar a una estenosis de la luz; junto con ello se ha señalado por diversos autores (11) que muy precozmente se producen fenómenos de elastorrexis, aun antes de ser perceptibles los signos de necrosis fibrinoide.

El estadio II corresponde a la "fase inflamatoria" y en él acontece la invasión de la pared vascular, a veces en su totalidad, pero sobre todo a nivel de la media y de la adventicia, por leucocitos polinucleares y, en menor proporción, eosinófilos; este infiltrado inflamatorio difuso de la pared vascular es en gran medida el responsable de la oclu-

sion parcial o total de la luz vascular, mucho más frecuente que en el estadio anterior, y como consecuencia de ello se favorece la aparición de fenómenos trombóticos.

El estadio III, "reparativo", "regresivo" o "de granulación", se caracteriza por una

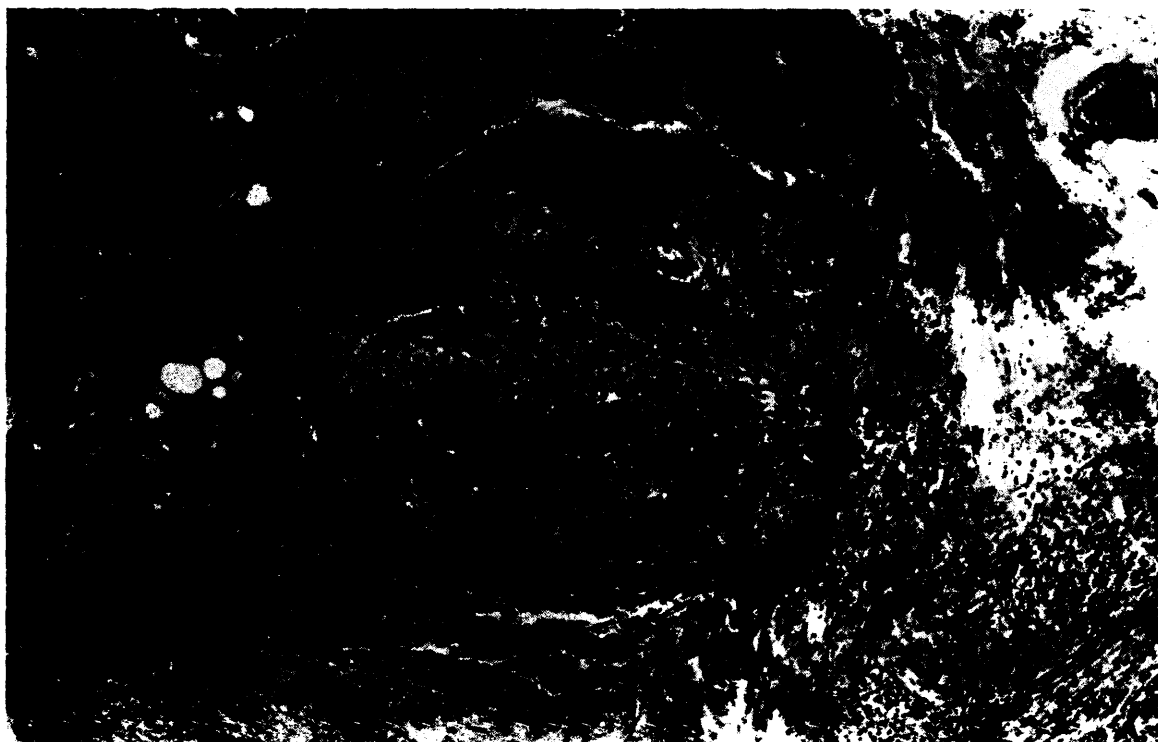


FIG. 4.—Caso P-5 (A. P. n.º 25427.—F. J. D.).
Biopsia de piel de antebrazo (H. E.).
Infiltración inflamatoria vascular parietal y periadventicial.

proliferación fibroblástica a partir de la adventicia que va sustituyendo progresivamente al infiltrado de polinucleares neutrófilos, mientras que se mantienen o aumentan los eosinófilos y aparecen también linfocitos y, en menor proporción, células plasmáticas; pueden verse también en esta fase intentos de recanalización de los vasos.

Por último, el estadio IV o "cicatricial" sólo muestra un tejido fibroso, oligocelular, que ocasionalmente se calcifica.

Es interesante señalar que la evolución de las lesiones histológicas de la Panarteritis nodosa no siguen siempre el curso de los cuatro estadios mencionados y que desde luego es frecuente encontrar vasos en diferente fase histológica tanto en biopsias obtenidas simultáneamente de diversos órganos o zonas como incluso en la misma biopsia y pueden observarse arterias totalmente sanas al lado de otras en fase granulomatosa o cicatricial.

En nuestros 29 enfermos hemos practicado 38 estudios histológicos, de los que seis fueron necropsias y 32 biopsias (18 de piel, nueve de riñón, tres de músculo esquelético, uno de arteria temporal y, por último, un estudio de vesícula biliar). De estas últimas sólo 27 dieron resultado positivo, lo que indica que en cinco biopsias no se encontraron lesiones vasculares que permitieran establecer el diagnóstico y que precisaron de un segundo o incluso de un tercer examen biópsico para llegar a él.

En las seis autopsias y en cuatro enfermos de los que se obtuvieron más de una biopsia se comprobaron lesiones vasculares típicas de P. A. N., pero en diferente estadio evolutivo; por último, otro enfermo al que se practicaron dos biopsias mostró lesiones histológicas en ambas correspondientes a la misma fase.

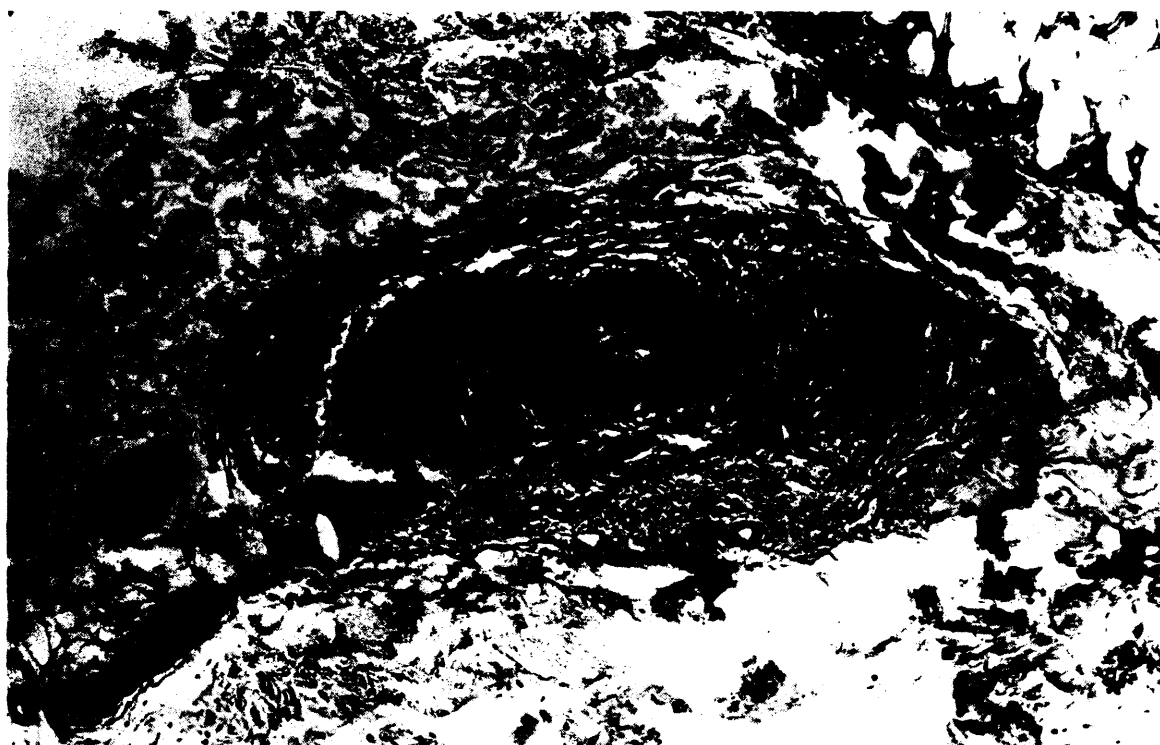


FIG. 5.—Caso P-15 (A. P. n.º 34993.—F. J. D.).
Biopsia de nódulo de antebrazo (P. A. S.).
Necrosis fibrinoide.

De los 34 exámenes anatomopatológicos que dieron resultado positivo, cinco, es decir el 14,71 por 100, se encontraban en el estadio I; 11, el 32,32 por 100, en el estadio II; 10, el 29,41 por 100, en el III, y otros cinco en el IV; uno solamente se encontraba en una fase intermedia entre la I y la II y dos exámenes entre la II y la III.

El que no exista una estrecha relación entre la fase histológica y el tiempo de evolución clínica de la enfermedad lo prueba el hecho de que seis enfermos que llevaban

más de año y medio de evolución mostraron lesiones histológicas correspondientes al estadio II y que otros seis enfermos sólo llevaban medio año o menos de enfermedad se encontraban en la "fase regresiva" del proceso desde el punto de vista histológico.

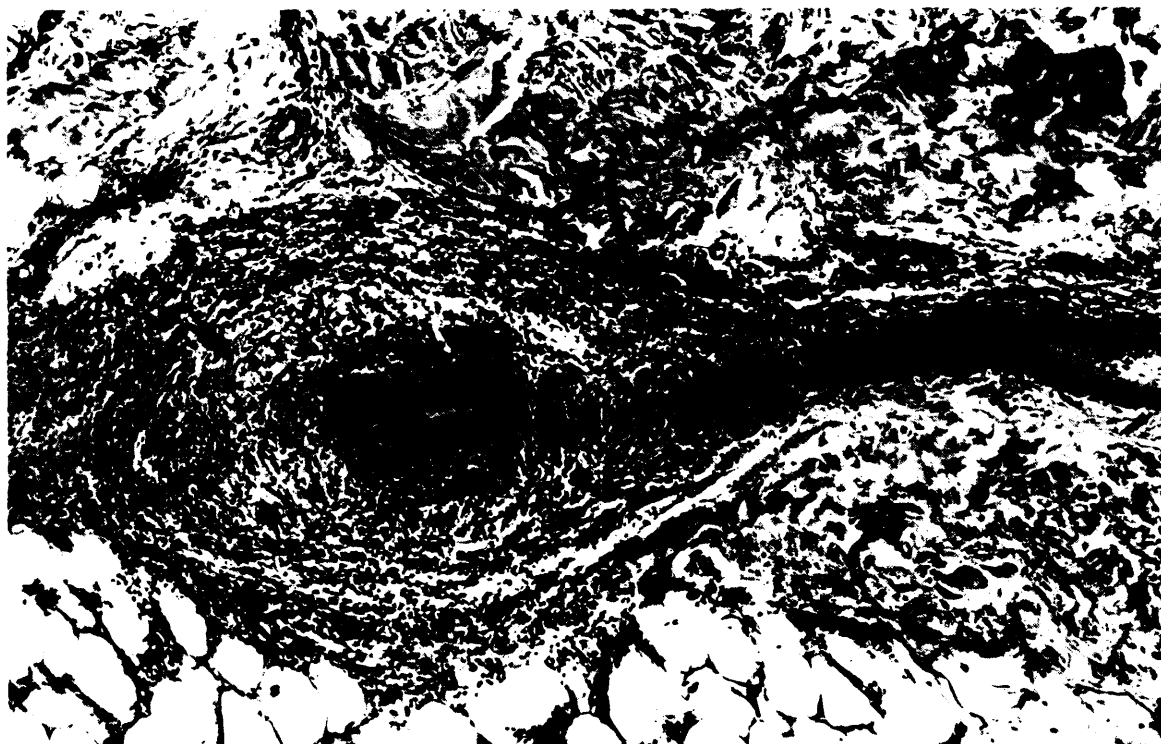


FIG. 6. Caso P-15 (A. P. n.º 34993. F. J. D.).
Biopsia de nódulo de antebrazo (H. E.).
Infiltrado inflamatorio segmentario en una arteria.

Localización de las lesiones anatomopatológicas. — 1) **Piel.** — Los vasos cutáneos son en nuestra casuística los que con mayor frecuencia hemos visto afectados. En 17 enfermos, lo que representa el 58,62 por 100, se comprobaron lesiones típicas de Panarteritis nodosa en uno u otro estadio a nivel de arterias o arteriolas de la piel que, además, fueron de importancia para el diagnóstico correcto de la enfermedad (figs. 7 a 14).

La facilidad de obtención y los escasos riesgos y molestias de la biopsia cutánea hacen que ésta sea la zona de elección del examen histopatológico, y por ello, no es de extrañar esa mayor frecuencia de afectación. Si, hipotéticamente, al mismo tiempo que se estudió la biopsia cutánea se hubieran examinado otros órganos y aparatos, la diferencia de frecuencia de lesiones vasculares entre unos y otros quizás no hubiera sido significativa.

2) **Aparato digestivo.** — En un total de 13 casos, o sea el 44,82 por 100, hemos comprobado afectación vascular a diversos niveles del aparato digestivo, lo que es similar a

otros autores (11) (48) (90) (129), cuyos porcentajes oscilan del 37 al 50, en casuísticas por lo general numerosas.

También existe un notable paralelismo en nuestros enfermos entre sus manifestaciones clínicas y la afectación histológica digestiva. En efecto, en tres casos de ulcus gastroduodenal agudo que cursaron con manifestaciones hemorrágicas y fallecieron a consecuencia de ellas, se pudo comprobar en la autopsia que, en todos, la úlcera estaba producida por afectación arterítica de los vasos gástricos.



FIG. 7.—Caso P-18 (A. P. n.º 71B2378.—F. J. D.).
Biopsia de nódulo subcutáneo (H. E.).
Necrosis fibrinoide parietal y trombosis fibrinosa mural.

En dos ocasiones había alteraciones a nivel de los vasos esofágicos y tres enfermos lesiones vasculares de intestino delgado que en uno de ellos dio lugar a un infarto intestinal. Sólo en un caso comprobamos lesiones a nivel de arterias mesentéricas, en dos afectación vascular pancreática y en uno arteritis de vasos de la vesícula biliar con colecistitis. Todos ellos presentaron en algún momento de su evolución episodios de dolor abdominal.

Sólo en un caso hemos visto afectación vascular hepática, lo que es en cierto modo discordante con la frecuencia que clínicamente comprobamos hepatomegalia (seis enfermos), aunque ello es en parte debido al escaso porcentaje de necropsias, y por otro, a que en muchos enfermos la hepatomegalia estaba en relación probablemente con otros

factores (insuficiencia cardíaca, esteatosis como en uno de nuestros casos, etc.), sin que quizás hubiese auténtica lesión hepática.

3. **Lesiones renales.**—Aunque con cierta frecuencia la sintomatología derivada de la afectación renal en la Panarteritis nodosa queda enmascarada por la existencia de otras manifestaciones quizá más llamativas no cabe duda que el riñón es uno de los órganos de elección de esta enfermedad, y por eso en casos de fundada sospecha que no muestren lesiones cutáneas puede ser muy útil realizar una biopsia renal con fines diagnósticos aun cuando el enfermo no tenga sintomatología renal e incluso los datos de laboratorio no muestren alteraciones significativas.

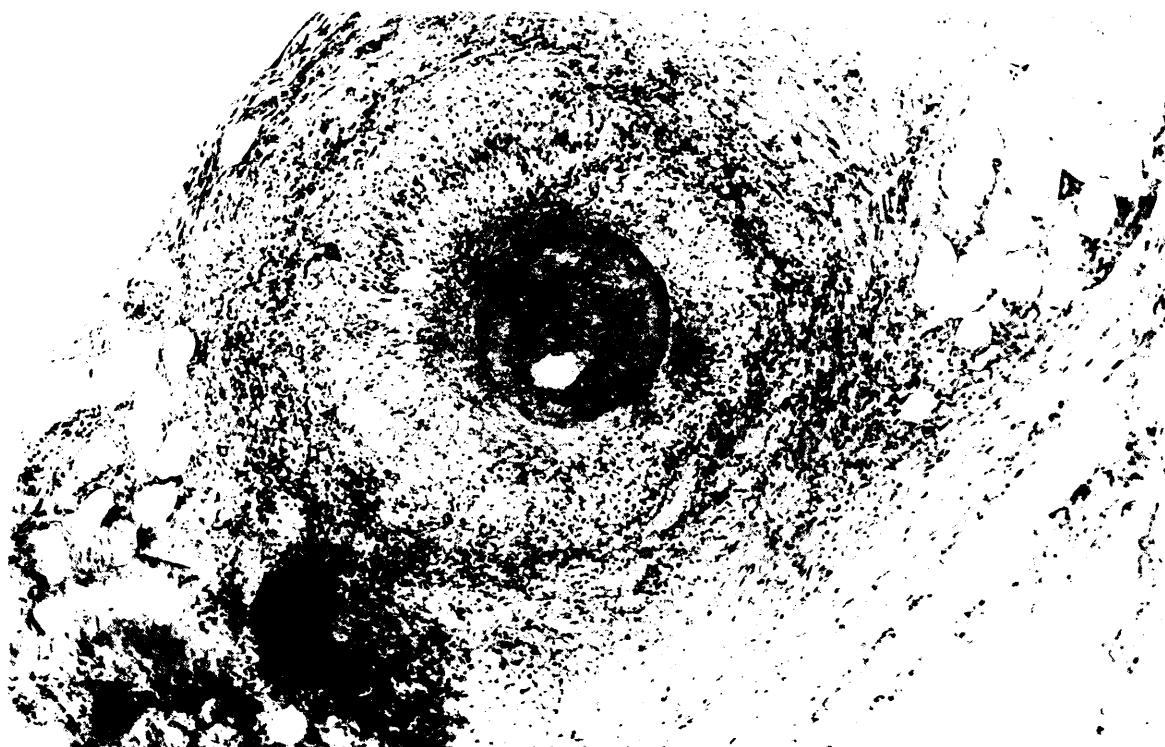


FIG. 8.—Caso P-22 (A. P. n.º 20346.—F. J. D.).

Biopsia de piel (Gallego).

Infiltrado inflamatorio perivascular con cierta disposición en empalizada. Trombosis luminal. Desaparición parcelar de la elástica interna.

En el riñón se pueden observar alteraciones glomerulares, tubulares y, como es lógico, vasculares e intersticiales.

Las lesiones glomerulares son diversas pero según HAMBURGER (130) se pueden agrupar en dos tipos bien diferenciados que son la **hialinización del ovillo** y las **glomerulitis proliferativas**. En el primer tipo se observaría una hialinización del ovillo más o menos acusada que cuando llega a ser total no suele quedar adherido a la cápsula, sino retraído; la celularidad está por lo general reducida y es muy raro observar depósito fibrinoide; se considera que es de naturaleza isquémica.

En el segundo tipo de glomerulonefritis proliferativa hay más variedad morfológica, desde una proliferación endocapilar variable en unos casos a una proliferación epitelial con formación de "semilunas" en otros, no sólo del ovillo como en el tipo I, que conduce a una insuficiencia renal terminal; en esta variedad se ven con más frecuencia fenómenos de necrosis fibrinoide a nivel del ovillo glomerular.

Esta división de HAMBURGER en los dos tipos fundamentales que acabamos de describir quizá peca de ser demasiado esquemática. Creemos que las lesiones glomerulares que se observan en la P. A. N. son tan variadas que difícilmente pueden esquematizarse tanto. Puede haber además de glomerulonefritis proliferativas, lesiones locales isquémicas

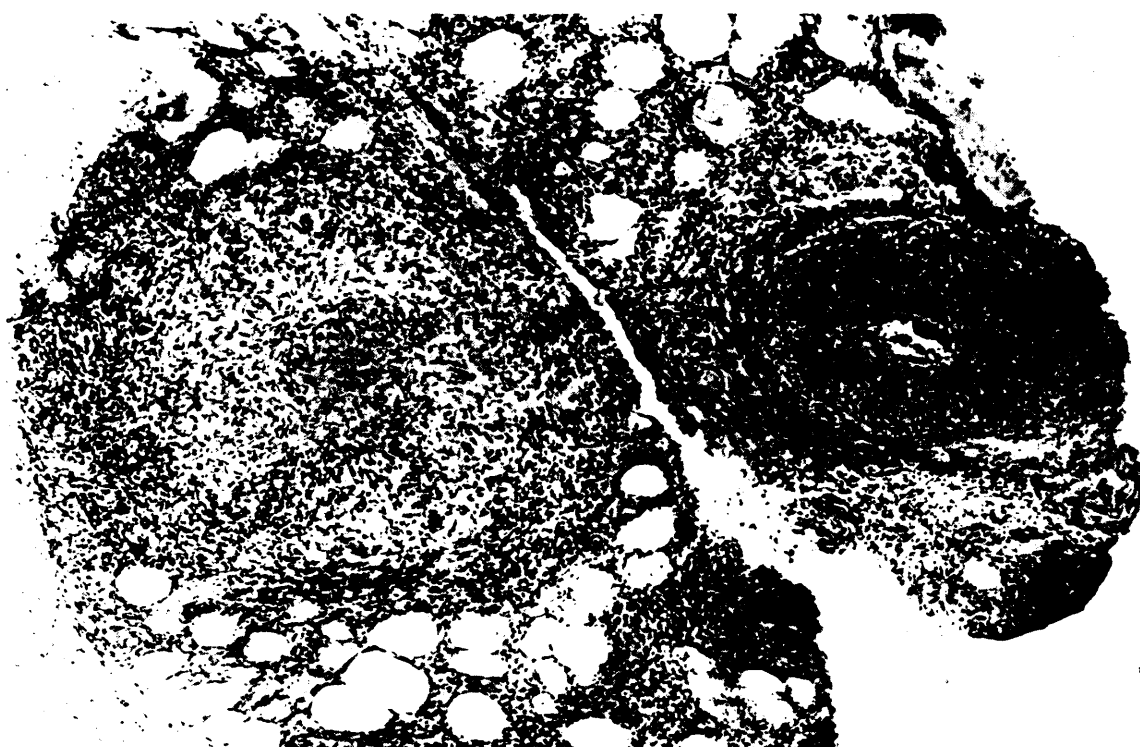


FIG. 9.— Caso P-23 (A. P. n.º 27427. F. J. D.).
Biopsia de nódulo de costado (H. E.).
Dos arterias con diferente grado de afectación inflamatoria.

cas (12) y, en ocasiones, a consecuencia de una notable afectación intersticial se puede asistir a un ahogamiento y anulación glomerular por conjuntivación periglomerular.

En 15 de nuestros 29 enfermos hemos tenido la ocasión de estudiar histológicamente los riñones bien por medio de biopsias, a veces repetidas en un mismo paciente, o en la necropsia; dos biopsias fueron normales. En seis de ellos encontramos alteraciones glomerulares; en tres había hialinización glomerular total o parcial, de los que afectaba a un escaso número de glomérulos en un enfermo que cursó sin alteraciones en la función renal ni en el análisis de orina, en otro paciente con moderada insuficiencia renal,

discreta proteinuria y cilindruria alcanzaba al 40 por 100 de los glomérulos estando conservados el resto y en otro con proteinuria e insuficiencia renal marcada la hialinización alcanzaba a más del 70 por 100 de los glomérulos, existiendo además conjuntivación periglomerular.

Además de este caso hemos visto otro también con conjuntivación periglomerular que cursó con marcada insuficiencia renal, proteinuria, microhematuria y cilindruria.



FIG. 10.—Caso P-26 (A. P. n.º 73B4090.—F. J. D.).
Biopsia de piel (H. E.).
Arteria dérmica con necrosis fibrinoide e infiltrado inflamatorio.

Un enfermo con insuficiencia renal poco acusada y con proteinuria, hematuria y cilindruria mostró histológicamente una glomerulonefritis proliferativa y en otro con microhematuria y ligera insuficiencia renal pudimos comprobar una glomerulonefritis membranosa con depósitos PAS +. Por último en cuatro enfermos se observó ligero aumento de la celularidad en algunos glomérulos que carecían de valor patológico.

Las lesiones más frecuentes son las vasculares hasta el punto que nosotros las hemos encontrado en los 13 enfermos cuyos riñones hemos estudiado (figs. 17 a 20); además solía ser difusa y acusada y se encontraban en los diversos estadíos ya descritos; en uno de nuestros casos la afectación vascular se localizaba fundamentalmente a vasos pequeños (figs. 15 y 16). Como consecuencia de esta afectación vascular en un caso se apreciaron infartos renales múltiples y en otro un infarto renal reciente. Es interesante

señalar que en la mayor parte de los casos con afectación vascular importante existían también alteraciones intersticiales, con fibrosis o infiltración celular marcadas, debido a que sin duda las lesiones intersticiales son secundarias a la afectación vascular (12).

Las lesiones tubulares también se consideran, al igual que las glomerulares y las intersticiales, como secundarias a las lesiones arteriales y consisten en atrofia celular, dilatación de luces, etc., que incluso en algunos casos pueden condicionar, como ya señalábamos, síndromes de insuficiencia tubular funcional (109).

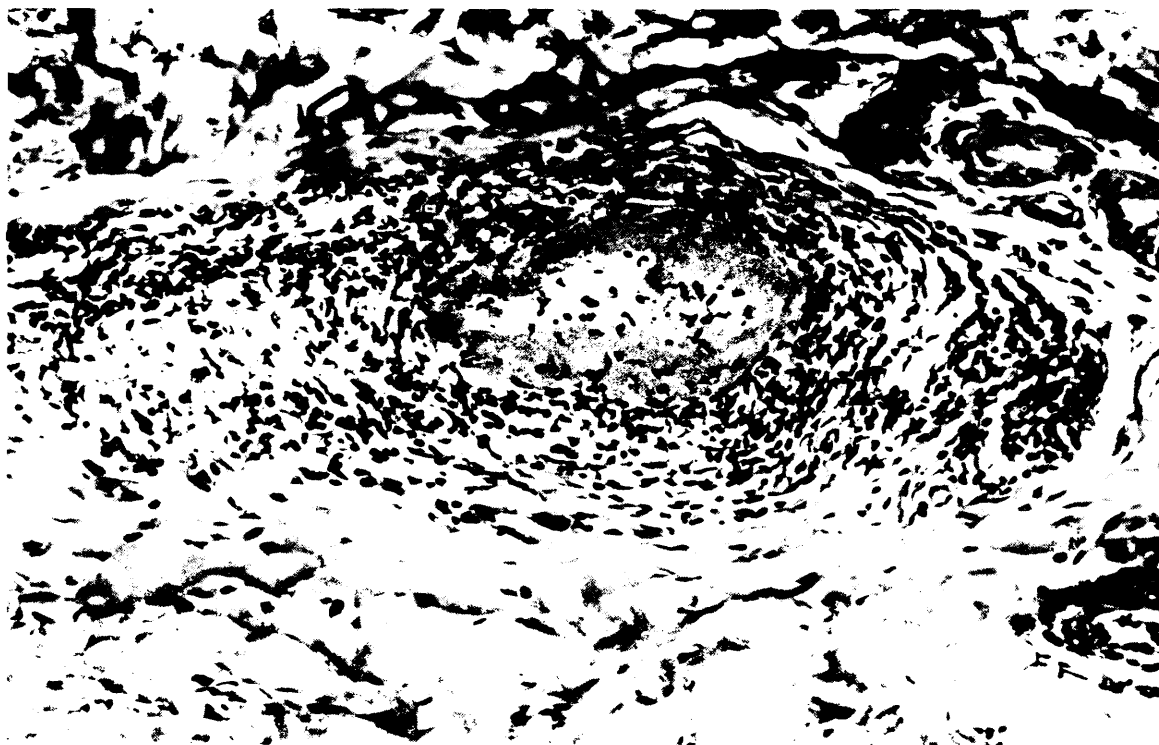


FIG. 11.—Caso P-26 (A. P. n.º 73B4090.—F. J. D.).
Biopsia de piel (H. E.).
Detalle de la figura anterior.

Por último, queremos comentar la clasificación que hace ya algunos años hicieron DAVSON, BALL y PLATT (14) en relación con las lesiones histológicas de la Panarteritis nodosa a nivel renal. Según ellos, podían establecerse dos formas de Panarteritis nodosa, la macroscópica y la microscópica; en la primera, las lesiones vasculares afectarían a arterias de mediano calibre, dejando intactas las de pequeño calibre y las arteriolas, siendo la afectación glomerular escasa, por lo general, y a lo sumo con hialinosis parcial o total de algunos glomérulos, pero nunca con proliferación celular ni depósitos fibrinoides en los mismos. Por el contrario, en la forma microscópica todos o casi todos los vasos mostrarían lesiones histológicas agudas y en el mismo estadio evolutivo alcanzarían éstas a pequeños vasos, dejando indemnes los de calibre mayor, y al mismo tiempo existiría una glomerulitis proliferativa con fenómenos de necrosis fibrinoide.

Aunque puedan verse casos de Panarteritis encuadrables en una u otra de estas dos formas, como señalan muchos autores (12) (130) (131) (132), no cabe duda de que hay casos intermedios, como uno nuestro en el que las lesiones vasculares afectaban a vasos muy pequeño, pero en vez de existir además una glomerulonefritis proliferativa había un ahogamiento glomerular por proliferación conjuntiva periglomerular.



FIG. 12.—Caso P-28 (A. P. n.º 74B5648.—F. J. D.).
Biopsia de nódulo subcutáneo (H. E.).
Arteria cuya luz, pared y zona periadventicial está ocupada por un infiltrado linfo-histiocitario con leucocitos polimorfonucleares neutrófilos.

Por otra parte, el hecho de que las lesiones estén en el mismo estadio evolutivo en la forma microscópica y el que en muchos casos de la misma se haya comprobado la existencia de antecedentes recientes de administración de alguna droga o medicamento (54), unido al hecho de que las lesiones producidas en animales por un mecanismo alérgico sean muy similares a las de la "forma microscópica" de P. A. N. (75) hacen pensar que la mayoría de los casos incluidos en esta variedad correspondan en realidad a "angeitis alérgica" y no a Panarteritis nodosa genuina (5) (6) (79).

En cuanto a vías urinarias se refiere, en un caso observamos lesiones típicas de Panarteritis a nivel de los vasos ureterales y de la vejiga; en esta enferma se objetivó en las pielografías un megauréter derecho y clínicamente cursaba con hematuria y molestias urinarias que, junto con la fiebre y repercusión general, hicieron sospechar que padeciera una neoformación renal.

4. **Sistema nervioso y muscular.**—Aunque la afectación neurológica periférica es muy frecuente, y ello se comprueba por el gran porcentaje de enfermos que presentan multi-neuritis, como ya vimos previamente, la objetivación histológica de la misma es en ocasiones difícil de conseguir debido al carácter parcelar y segmentario de la afectación vascular en este proceso que da lugar a resultados negativos en muchas ocasiones. Si a ello se une el que en un gran número de enfermos se obtiene el diagnóstico con biopsias de otras zonas (piel, riñón), tendremos la razón por la cual hemos comprobado las lesiones anatómicas en muy pocos casos.

En efecto, no se ha realizado biopsia de nervio a ninguno de nuestros enfermos, y por ello sólo se ha estudiado en el material de necropsia (siete casos en total), encontrándose en tres enfermos datos típicos de Panarteritis nodosa a nivel de algunos “vasa nervorum”, estando otros totalmente conservados.



FIG. 13.—Caso P-28 (A. P. n.º 74B5648.—F. J. D.).

Biopsia de nódulo subcutáneo (H. E.).

Detalle de la lesión anterior demostrando en el infiltrado luminal algunas células gigantes multinucleadas.

Esta alteración de los “vasa nervorum” condiciona una isquemia de la fibra nerviosa, con degeneración secundaria de ésta, e interrupción del impulso nervioso, lo que da lugar a los síntomas consiguientes de neuropatía periférica. De los 100 nervios procedentes de pacientes con Panarteritis que examinaron LOVSHIN y KERNOHAN (106) encontraron lesiones de los “vasa nervorum” en 76 y los vasos más alterados eran los que se encontraban en el tejido conectivo interfascicular, comprobando también la existencia de

algunos pequeños infartos y sobre todo degeneración distal del nervio con escasa afectación en las zonas próximas a la lesión vascular. La infiltración inflamatoria del nervio suele ser escasa o nula (106) y nosotros sólo hemos comprobado en uno de nuestros casos cierto grado de conjuntivación del nervio en zonas próximas a la afectación vascular.

En cuanto a las lesiones a nivel del sistema nervioso central que no hemos tenido ocasión de comprobar en nuestros pacientes porque en la mayoría de las necropsias no se pudo estudiar el encéfalo, hay que señalar que pueden encontrarse alteraciones vasculares, como en cualquier otro órgano, que en ocasiones dan lugar a aneurismas, los cuales, a su vez, son la causa de hemorragias intraparenquimatosas o meníngeas. A nivel parenquimatoso lo más frecuente es observar zonas de infartos y hemorragias, aunque también pueden observarse abscesos, meningoencefalitis o neuronitis (133).

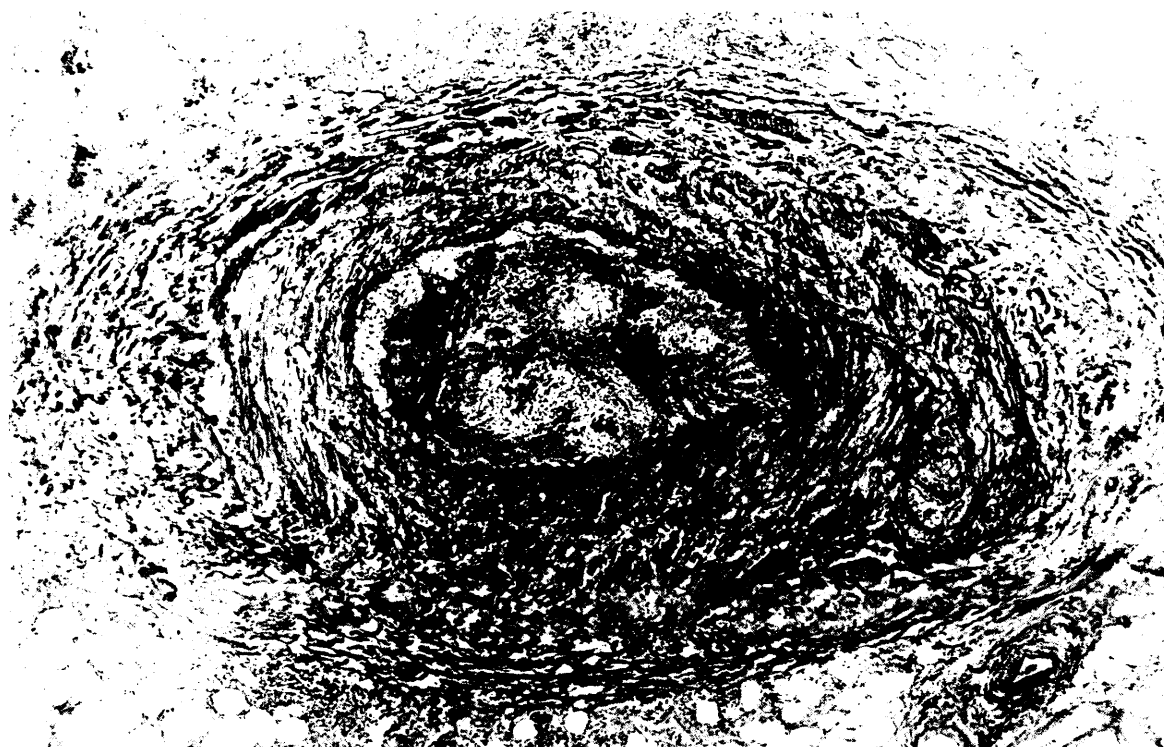


FIG. 14.—Caso P-28 (A. P. n.º 74B5648.—F. J. D.).
Biopsia de nódulo subcutáneo (Gallego).
Capa elástica interna conservada.

Tampoco hemos realizado muchos estudios de músculo esquelético; sólo tres biopsias musculares y las siete necropsias han sido nuestro material de estudio.

En tres casos observamos lesiones vasculares a nivel de arterias musculares interfasciculares (fig. 21).

También apreciamos un infarto muscular en uno de los casos, y en otro, infiltración intersticial.

Por último, en un caso también hemos visto fibras musculares degeneradas y atroficas cuyo mecanismo podría ser doble, vascular (por afectación de las arterias musculares) o secundaria a neuropatía periférica.

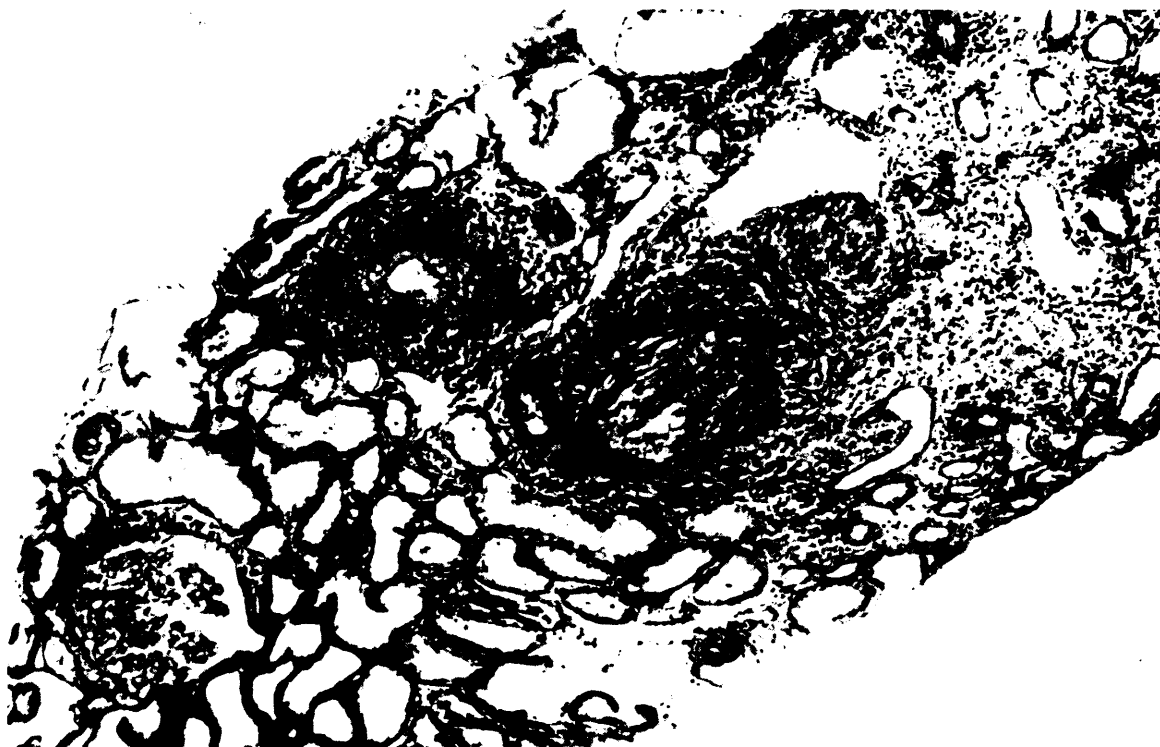


FIG. 15.—Caso P-6 (A. P. n.º 70B1787.—F. J. D.).

Biopsia renal (H. E.).

A la izquierda, glomérulo bien conservado. Arteria con infiltrado inflamatorio.

5. Corazón y grandes vasos.—El corazón puede mostrar lesiones a diversos niveles. Por un lado es muy frecuente la afectación de vasos musculares a nivel del miocardio (57) y, como consecuencia de ello, pueden apreciarse también pequeños infartos intramurales, que suelen ser asintomáticos (134). Pero, por otra parte, también se alteran en un gran porcentaje de casos las arterias coronarias (115), que a veces son el único lugar del corazón que se afecta en este proceso (50) y que pueden provocar hemorragias pericárdicas por ruptura de aneurismas, o infartos de miocardio por oclusión trombótica de su luz.

Además, y como consecuencia de la hipertensión arterial que se ve con relativa frecuencia en la Panarteritis puede haber hipertrofia cardíaca, a expensas del ventrículo izquierdo.

A nivel de la aorta y grandes vasos, las lesiones de los “vasa vasorum” ocasionan

a veces necrosis de la media que pueden ser causa de la aparición de aneurismas disecantes.

Hemos observado en nuestras siete autopsias lesiones vasculares de Panarteritis nodosa en tres casos, uno de los cuales se acompañaba de un pequeño infarto de miocardio cicatrizado que no cursó con sintomatología alguna. De estos tres enfermos, dos fallecieron de fibrilación ventricular y el otro de accidente vasculo-cerebral.

En un caso solamente vimos lesiones arteríticas a nivel de las arterias coronarias (figs. 22 y 23) sin acompañarse de infarto y en otro caso comprobamos la existencia de arteritis a nivel de los vasa vasorum aórticos.

6. **Afectación endocrina y gonadal.**—La afectación de las glándulas endocrinas es, por lo general, muy poco frecuente; tan sólo se cita de forma aislada la afectación de arteriolas y vénulas a nivel de las suprarrenales (48). En tres de nuestros casos hemos podido observar la existencia de las lesiones vasculares arteríticas a nivel de las glándulas adrenales.

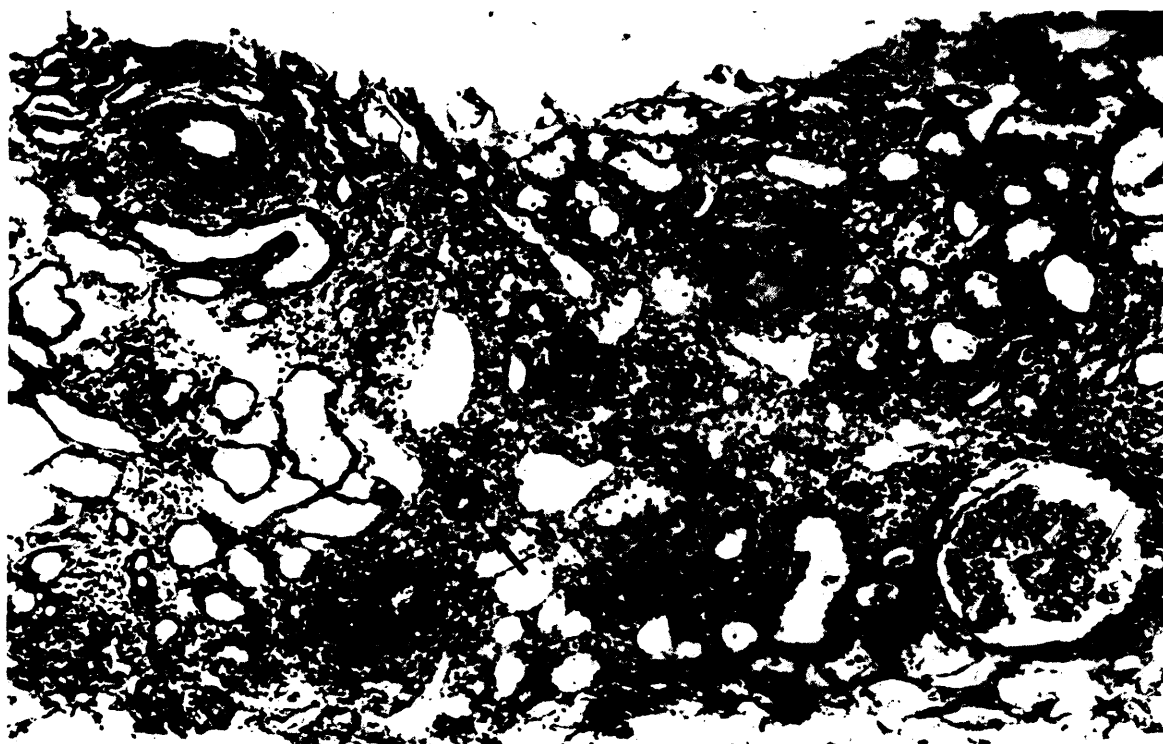


FIG. 16.—Caso P-6 (A. P. n.º 70B1787.—F. J. D.).

Biopsia renal (H. E.).

Arteriola con necrosis fibrinoide (flecha) e infiltrado inflamatorio en otra arteriola.

Sin embargo se considera que uno de los órganos de elección en esta enfermedad son los testículos y que incluso la biopsia testicular sería una de las que más resultados positivos ofrece (11) (48).

En ninguno de nuestros enfermos se practicó biopsia testicular, pero sí encontramos lesiones arteríticas a nivel de este órgano (fig. 24) en la necropsia de uno de nuestros enfermos que también presentaba lesiones vasculares en la próstata (figs. 25 y 26).

En la necropsia de una enferma vimos lesiones arteríticas en los vasos del útero, lo que también ha sido observado por otros autores (115), al igual que en otras zonas del aparato genital femenino.

7. Bazo y ganglios linfáticos.—También se afectan en la Panarteritis nodosa el bazo y los ganglios linfáticos (48) con lesiones arteríticas que suelen respetar las arterias foliculares del bazo (11) y como consecuencia de estas lesiones no es raro encontrar en algunos casos infartos a nivel de estas estructuras.

En tres de nuestros casos había lesiones vasculares esplénicas y en uno de ellos, además, un infarto de bazo. No hemos comprobado alteraciones histológicas en ganglios linfáticos.

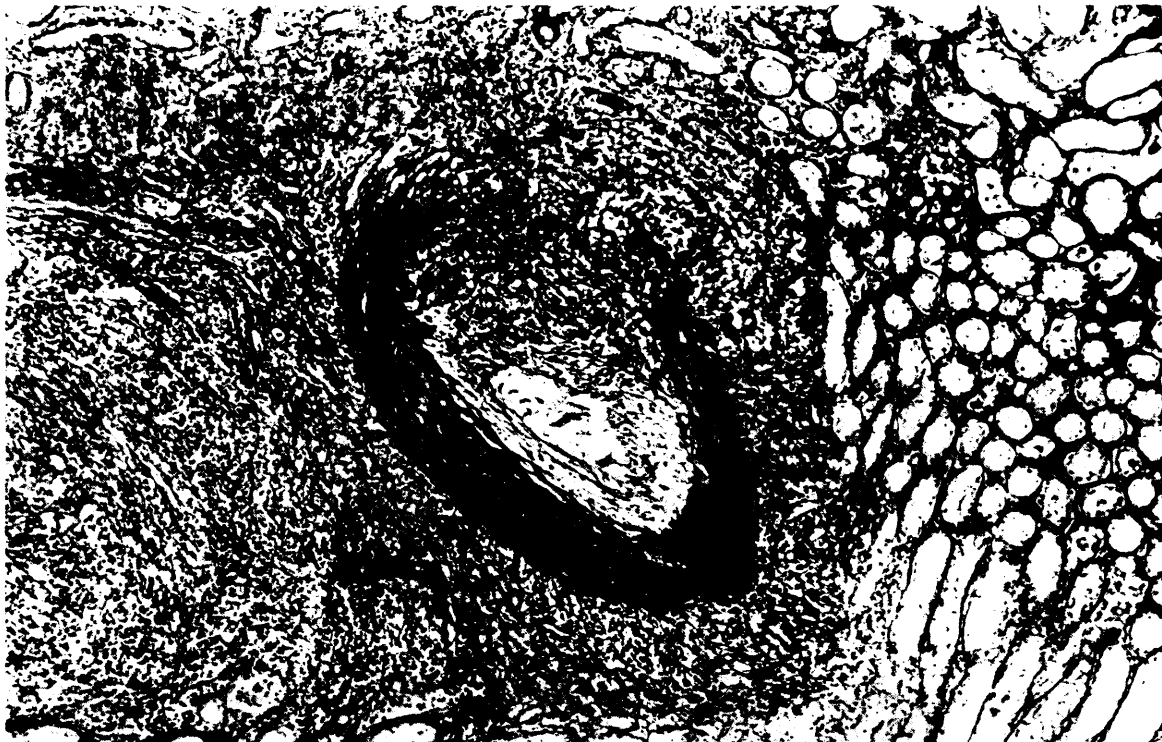


FIG. 17.—Caso P-12 (A. P. n.º 70N61.—F. J. D.).
Riñón (H. E.).

Arteria con desestructuración perietal segmentaria, trombosis luminal e infiltrado inflamatorio.

Estudios de inmunohistoquímica.—Ya comentamos, al hablar de la etiopatogenia de la Panarteritis nodosa, cómo con estas técnicas relativamente recientes se habían visto depósitos de albúmina, inmunoglobulinas y complemento (83) (84) a nivel vascular y glomerular. Estos hechos apoyan la hipótesis de que la Panarteritis nodosa quizá se rea-

lice por un mecanismo de estirpe inmunológica. En este sentido tenemos un caso muy demostrativo en el que hemos objetivado depósitos de fibrinógeno, C'3, IgG, IgA e IgM, en la pared arterial, con estas técnicas.

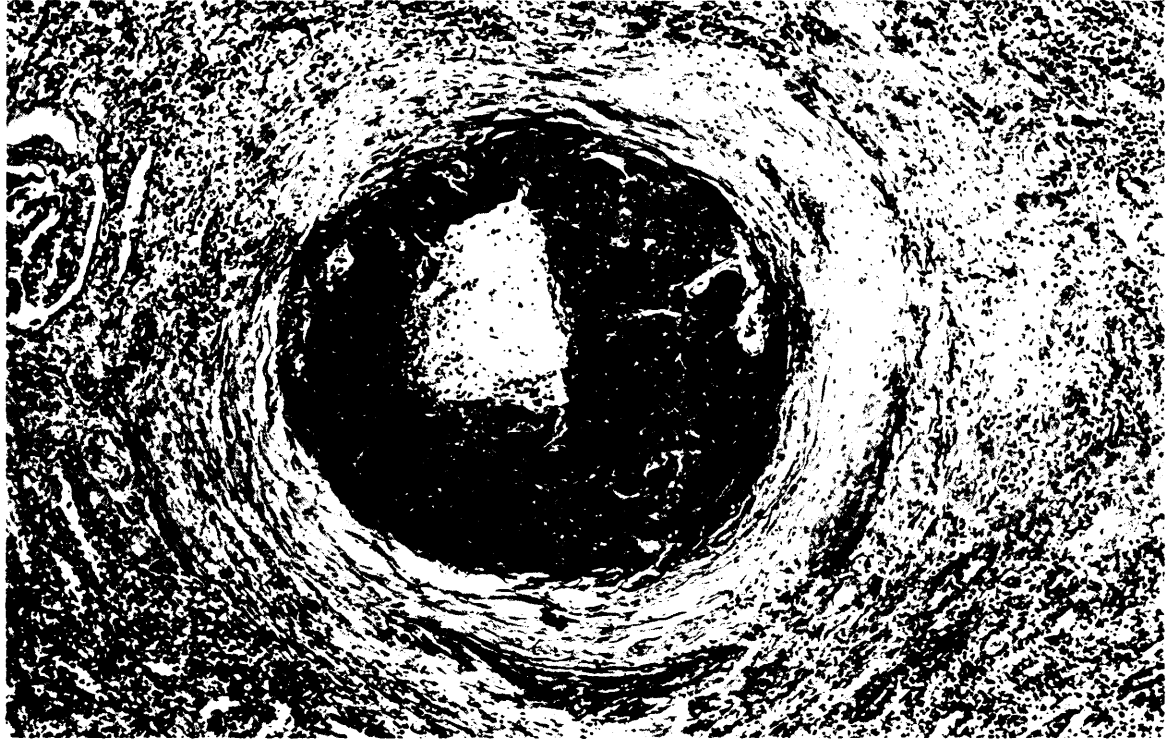


FIG. 18.—Caso P-12 (A. P. n.º 70N61.—F. J. D.).
Riñón (Gallego).
Arteria con trombosis luminal.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la Panarteritis nodosa debe hacerse por el estudio histológico de enfermos en los que haya fundadas sospechas, basadas en la clínica y el laboratorio, de la presencia de esta enfermedad.

No cabe duda que en los casos en que hay síntomas cutáneos (nódulos, máculas, ulceraciones, etc.), el diagnóstico es más fácil, primero porque estos síntomas son, de por sí, orientadores hacia el proceso y, en segundo lugar, porque la biopsia de una zona tan accesible da el diagnóstico en un gran número de casos, aunque puede haber falsos resultados negativos.

El problema es más grave cuando la enfermedad cursa sin manifestaciones cutáneas, es decir los que corresponden a la llamada "forma visceral"; aquí es donde se plantean con mucha frecuencia dudas diagnósticas y no es raro que el enfermo fallezca y vaya a la sala de autopsias sin diagnóstico o con diagnóstico equivocado (de proceso infeccioso, neofornativo, nefropatía no filiada, etc.), basándose en la existencia de fiebre, repercusión general o insuficiencia renal.

Debe descartarse la existencia de Panarteritis en los enfermos con fiebre de origen desconocido que se acompaña de intensa repercusión general, sobre todo si hay además neuropatía periférica, nefropatía, hipertensión o síntomas poliarticulares (aunque la existencia de estos últimos plantea problemas de diagnóstico diferencial con otras colagenosis). También debe sospecharse esta enfermedad en casos de dolor abdominal intenso o intermitente que curse con leucocitosis y eosinofilia, dato este último de gran valor orientador ya que, por lo general, los casos de abdomen agudo cursan con leucocitosis, pero con ausencia de eosinófilos; tan sólo la duda puede existir en relación con parasitosis



FIG. 19.—Caso P-12 (A. P. n.º 70N61.—F. J. D.).
Riñón (Gallego).
Lesión cicatricial segmentaria.

intestinal, que puede también dar dolores abdominales y eosinofilia, aunque en estos casos faltan otras manifestaciones generales o viscerales que aparecen en la Panarteritis.

Tiene gran importancia clínica la presencia de orquitis o epididimitis, hasta el punto que, incluso en ausencia de sintomatología testicular, se ha propuesto, como dijimos anteriormente, la biopsia de este órgano para llegar al diagnóstico, ya que en algunas series, como la de DAHL (135), se ha encontrado que hasta un 86 por 100 de enfermos con Panarteritis tenían lesiones típicas en los vasos testiculares.

Hasta ahora se carece de una prueba de laboratorio que, como ocurre con otros procesos, sea diagnóstica o, cuando menos, sugestiva de Panarteritis nodosa. Tan sólo merece la pena citar en ese sentido los trabajos de YUST y colaboradores (86), que descubrieron un factor citotóxico, que pertenecía a la IgG, en nueve enfermos de P. A. N. y en algunos de sus familiares que no padecían la enfermedad; este hecho, aparte de su indudable valor en cuanto al diagnóstico, tiene también la importancia de intuir una predisposición genética para el padecimiento de la enfermedad.

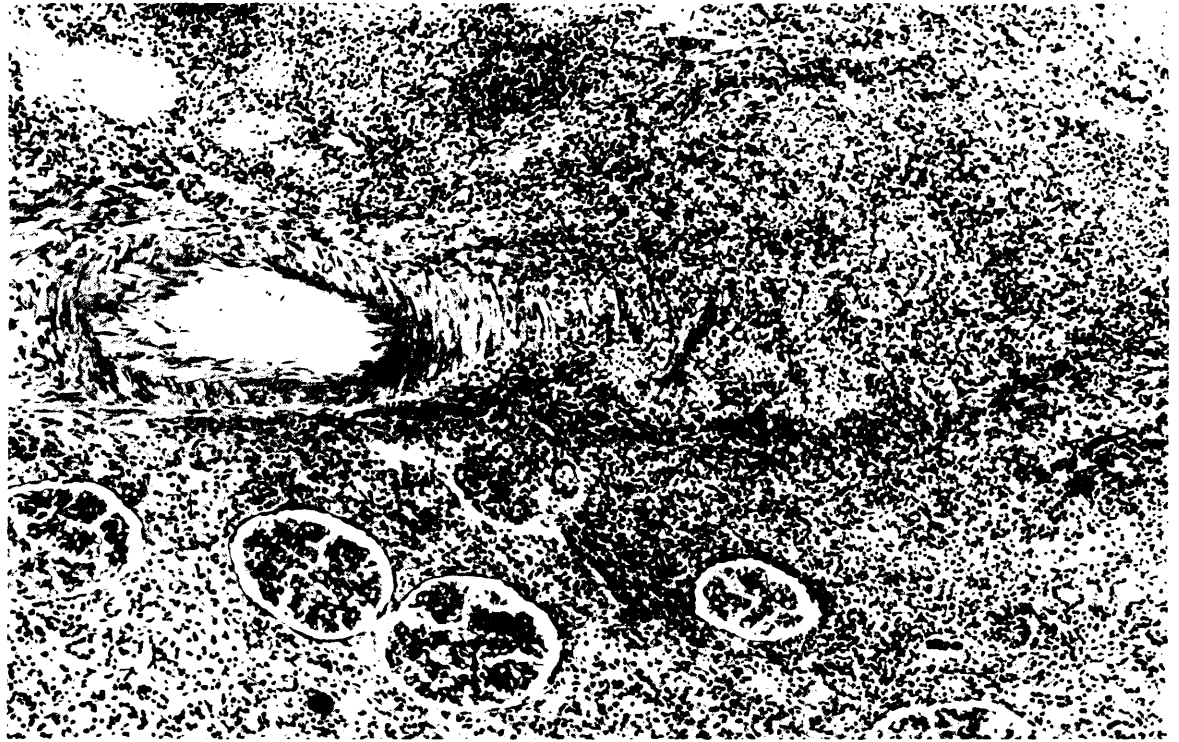


FIG. 20.—Caso P-12 (A. P. n.º 70N61.—F. J. D.).
Riñón (H. E.).
Infiltración inflamatoria vascular segmentaria.

Por último es preciso recordar también que con los estudios angiográficos se pueden poner de manifiesto los aneurismas arteriales que son tan frecuentes en la Panarteritis nodosa. En caso de comprobarlos a nivel de diversas zonas de la economía se se puede casi asegurar que estamos ante esta enfermedad (41) (136), lo que puede ser de gran utilidad en casos de diagnóstico difícil. Sin embargo hay que tener en cuenta que

estos aneurismas se rompen con gran facilidad, desapareciendo luego en la angiografía (138) y, por otra parte, no sólo se observan en la Panarteritis nodosa ya que también pueden verse en otras angeitis necrotizantes (139), todo lo cual le resta cierto valor diagnóstico, pero de todos modos no deja de ser por ello una prueba de gran utilidad.



FIG. 21.—Caso P-17 (A. P. n.º 35502.—F. J. D.).
Biopsia muscular (H. E.).
Infiltración inflamatoria en arteria de pequeño calibre.

EVOLUCION, PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

Es indudable que el curso clínico de la Panarteritis nodosa es harto variable.

Puede por lo general evolucionar según tres patrones distintos. Unos enfermos llevan un curso rápido de semanas hasta tres o cuatro meses a lo sumo y acaban por fallecer. Otros, quizá la mayoría, evolucionan entre seis meses y dos años y durante este tiempo tienen épocas de mejoría, usualmente gracias al establecimiento de unas normas terapéuticas apropiadas, pero el final es fatal. Por último en cierto número de pacientes la enfermedad se prolonga por espacio de varios años, con diversos brotes y con épocas

en las que, espontáneamente o con tratamiento, se encuentran casi totalmente asintomáticos.

Es también interesante valorar el tiempo de evolución del proceso antes del diagnóstico porque es equivalente, hoy en día, al tiempo que el enfermo ha estado sin tratamiento o sólo con un tratamiento sintomático.

En nuestros casos, nueve pacientes (el 31,03 %) llevaban menos de cinco meses de enfermedad en el momento del diagnóstico, de los cuales cuatro correspondían a la forma clásica de P. A. N. y cinco a la llamada "forma visceral". Siete enfermos (el 24,14 %) llevaban más de cuatro meses de evolución, y fueron diagnosticados en los primeros nueve meses; de ellos cinco pertenecían a la forma clásica, uno a la visceral y otro era una Panarteritis nodosa cutis.

Entre los diez y catorce meses de enfermedad fueron diagnosticados otros cuatro, el 14,79 por 100, todos pertenecientes a la variedad clásica. De veinte a veinticuatro meses en dos pacientes, ambos dentro de la forma clásica, se llegó al diagnóstico exacto. Y, por último, siete enfermos, tres de la forma clásica, uno de la visceral y tres con ma-



FIG. 22.- Caso P-12 (A. P. n.º 70N61.—F. J. D.).
Corazón (H. E.).
Infiltrado segmentario parietal en una arteria coronaria.

nifestaciones cutáneas solamente, tuvieron que esperar más de dos años, y de ellos alguno hasta siete años, para llegar a obtener la certeza de que padecían una Panarteritis nodosa.

Entre los casos cuyo diagnóstico correcto se realizó en la mesa de autopsias, cuatro pertenecían a la variedad visceral y dos a la forma clásica de P. A. N. y todos llevaban menos de diez meses de evolución, a excepción de una enferma que llevaba tres años, con brotes repetidos de la enfermedad, y en la que se sospechó clínicamente y fue tratada adecuadamente hasta su fallecimiento.

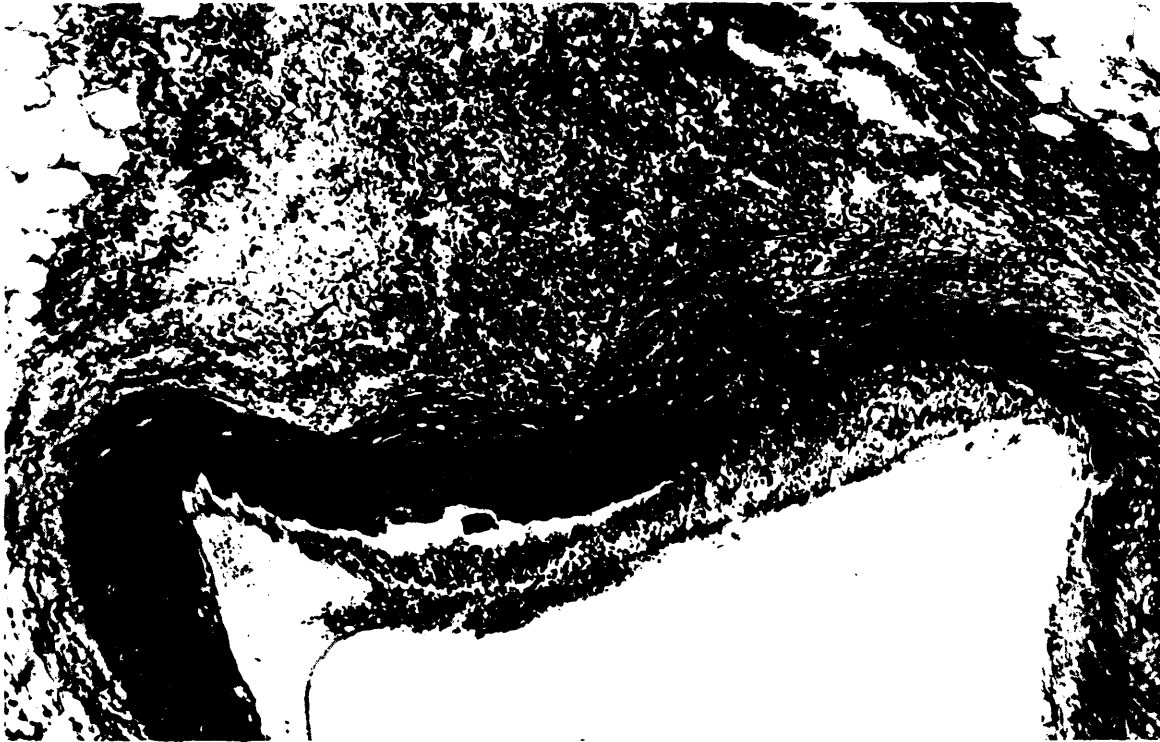


FIG. 23.—Caso P-12 (A. P. n.º 70N61.—F. J. D.).
Corazón (H. E.).
Detalle de la lesión de la figura anterior.

En cuanto al pronóstico se refiere existe una notable diferencia entre la época previa al tratamiento esteroideo y la actual.

En efecto, las estadísticas previas a 1950 demostraban que un gran número de enfermos fallecían en dos o tres meses y casi la totalidad en el primer año (115) (140). En este sentido los más significativos son los estudios de FROHNERT y SHEPS (56) quienes hicieron un examen comparativo de la supervivencia de enfermos con P. A. N., con y sin tratamiento esteroideo. De los 20 enfermos que no recibieron esteroides diez fallecieron en menos de tres meses y un total de 13 en el primer año, quedando uno sólo con vida a los cuatro años del comienzo de la enfermedad; mientras que de 110 que fueron sometidos a tratamiento esteroideo 73, el 70 por 100, estaban vivos a los tres meses, 64 al cabo de un año y después de los primeros cinco años sobrevivían el 48 por 100.

En nuestra casuística, de nueve fallecidos conocidos, cinco de ellos no fueron so-

metidos a tratamiento con corticoides y la muerte ocurrió en todos, menos uno, en los primeros cinco meses desde el comienzo del proceso. El otro falleció a causa de una insuficiencia renal al cabo de cinco años del comienzo de la enfermedad. Los cuatro restantes recibieron corticoides a las dosis habituales falleciendo uno de ellos de insuficiencia renal año y medio después del comienzo de su sintomatología; otros dos de problemas cardíacos (fibrilación ventricular y shock cardiogénico por infarto de miocardio, respectivamente) después de llevar una evolución en brotes durante tres años el primero y dos meses el segundo. Por último un enfermo falleció a consecuencia de un accidente vasculo-cerebral, probablemente hemorrágico cuando llevaba ocho o nueve meses de enfermedad.

Como puede verse, incluso en los casos que llevaron una evolución fatal, la enfermedad se prolongó por lo general más tiempo y en mejor situación en aquellos que recibieron esteroides.

De 24 casos tratados con corticoides, en 17 se obtuvieron resultados favorables, de los que en 10 la mejoría fue intensa y prolongada, desapareciendo total o casi totalmente la sintomatología y normalizándose los datos de laboratorio. En seis casos se apreció una mejoría intensa inicial y en ninguno de ellos pudo seguirse su evolución durante un tiempo más prolongado porque no volvieron a revisión.

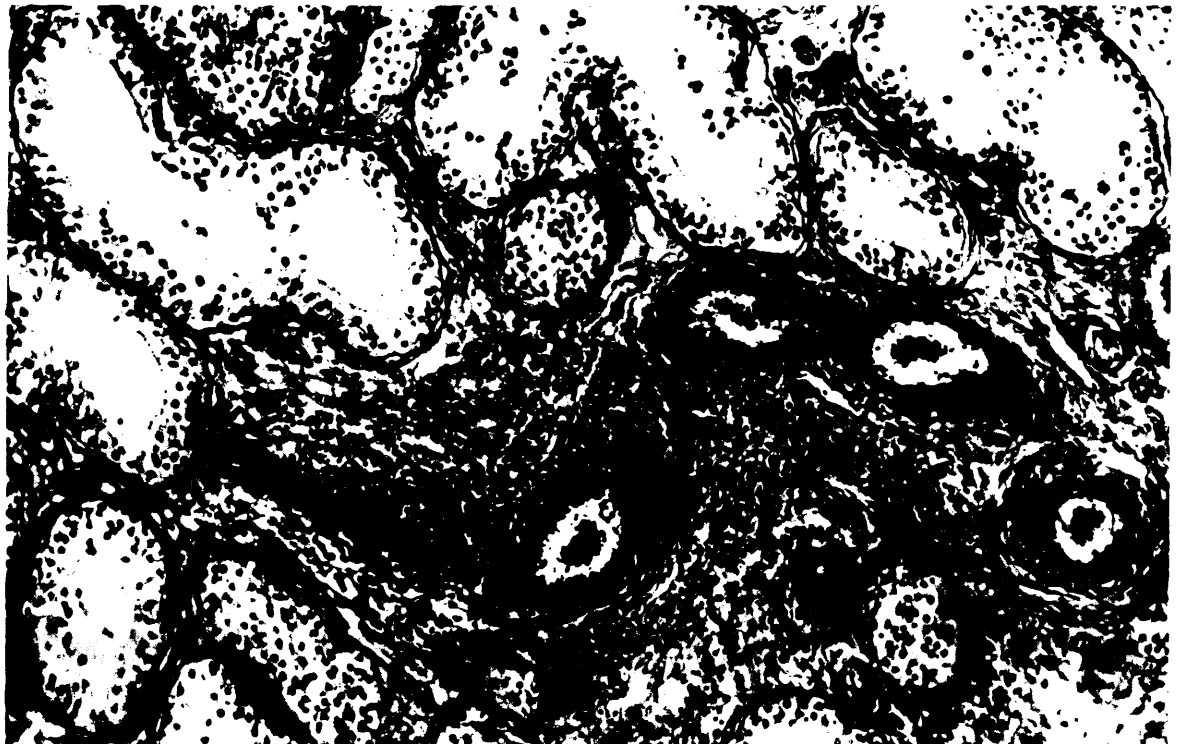


FIG. 24.—Caso P-12 (A. P. n.º 70N61.—F. J. D.).
Testículo (H. E.).
Periaarteriolitis segmentaria.

En cuatro pacientes se consideró que el tratamiento esteroideo fue poco eficaz, porque en uno de ellos mejoraban los síntomas, pero no impidió su evolución por brotes hasta su fallecimiento y en otros tres porque aunque los enfermos se recuperaron durante cierto tiempo, de siete meses a un año aproximadamente, se desarrolló una insuficiencia renal que, en parte, podía estar favorecida por el tratamiento, ya que, como es sabido, el efecto catabólico de los esteroides puede ser responsable de un empeoramiento en la función renal.



FIG. 25.—Caso P-12 (A. P. n.º 70N61.—F. J. D.).
Próstata (H. E.).
Lesión semejante a la anterior en una arteria prostática.

Por último, en tres enfermos el tratamiento con corticoides fue incapaz de controlar los síntomas que presentaban los enfermos, uno de los cuales, portador de una P. A. N. con sintomatología exclusivamente cutánea, empeoraba incluso con la administración de los mismos.

Pero aparte de la gran importancia que en la evolución favorable de esta enfermedad ha supuesto la terapéutica esteroidea, hay que considerar otros aspectos que influyen en su pronóstico.

Los casos de localización exclusivamente cutánea, tan sólo acompañados de fiebre y cierto malestar general en ocasiones, tienen de por sí un excelente pronóstico; en nuestra casuística todos los casos han llevado una evolución favorable y prolongada entre los

que contamos dos enfermos que llevan más de nueve años asintomáticos y una enferma que lleva veintitrés años totalmente normal. Sin embargo, otra enferma que inicialmente sólo presentó manifestaciones cutáneas al cabo de un año y medio, y a pesar de hacer tratamiento correcto, comenzó con neuropatía periférica e insuficiencia renal de la que falleció. Esto demuestra que algunos enfermos, inicialmente catalogados de Panarteritis nodosa cutis pueden sufrir una generalización posterior de la enfermedad.

También se ha comentado que algunos casos de Panarteritis localizada en órganos (útero, apéndice, vesícula) suelen tener un excelente futuro y pueden curar totalmente, incluso sin tratamiento; ya hemos expresado a lo largo de este trabajo la opinión de que estas formas localizadas no pueden separarse de una manera tajante de la Panarteritis nodosa genuina, y si bien es cierto que muchos enfermos queda asintomáticos, a veces durante bastantes años, también es verdad que en muchas ocasiones se generalizan al cabo de un tiempo más o menos largo y cursan luego de una forma acelerada, como ocurrió en el caso descrito por KAMPMEIER y SHAPIRO (141) y en un caso nuestro (figuras 27, 28 y 29) en el que tras descubrir una Panarteritis localizada en vesícula biliar



FIG. 26.—Caso P-12 (A. P. n.º 70N61.—F. J. D.).
Próstata (H. E.).
Detalle de la lesión anterior.

sin otra sintomatología, y después de extirpada ésta, el enfermo falleció al cabo de dos meses con una generalización del proceso y a consecuencia de un infarto de miocardio.

Los pacientes cuyos síntomas iniciales son de molestias articulares o musculares, suelen llevar asimismo una evolución prolongada y, por lo general, bastante benigna. GOLDING (142) ha visto algunos casos con afectación muscular, en uno de los cuales el proceso afectaba solamente a los músculos de las extremidades inferiores y ha observado también su buena evolución. En nuestra casuística, tres enfermos en que los síntomas más llamativos eran las manifestaciones articulares, llevan una evolución de varios años y su situación actual es excelente.



FIG. 27.—Caso P-21 (A. P. n.º 74B2789.—F. J. D.).
Vesícula biliar (H. E.).
Inflamación segmentaria de una arteria con necrosis fibrinoide parietal.

En cambio, cuando en el curso de la enfermedad aparece hipertensión arterial, insuficiencia renal o ambas se ensombrece notablemente el pronóstico. Ya lo comprobaron FROHNERT y SHEPS (56) cuando vieron que el porcentaje de supervivencia de estos enfermos era notablemente inferior en relación con los normotensos y los que tenían una función renal normal, a pesar de que todos ellos recibieron un tratamiento de fondo similar. Este hecho también ha sido visto en nuestros enfermos, como ya expusimos anteriormente.

De todo lo dicho se deduce que la Panarteritis nodosa tiene mejor pronóstico en las formas exclusivamente cutáneas, en las formas oligosintomáticas que afectan a uno o pocos órganos o aparatos, en los casos que no cursan con lesiones renales o cardiovascu-

lares y, sobre todo, en aquellos que por llegar con prontitud a un diagnóstico exacto se benefician de un tratamiento precoz y eficaz.

Como ya hemos expuesto al hablar del pronóstico, el tratamiento más idóneo de esta enfermedad es la administración de glucocorticoides (cortisona o derivados) y de ACTH, cuyo efecto beneficioso se objetivó desde los primeros ensayos terapéuticos de estos productos (143) (144); no obstante, es preciso puntualizar ciertos aspectos en cuanto a modo de empleo, riesgos y contraindicaciones de estos medicamentos.

Ante todo hemos de decir que los esteroides y el ACTH no son, en ningún modo, un tratamiento definitivo ni curativo de la enfermedad; con ellos se obtiene una mejoría notable en la mayoría de los casos e incluso una desaparición de todos los síntomas con normalización total desde el punto de vista analítico que en algunos enfermos permite la supresión de la medicación y permite hacer una vida normal durante años, pero en el momento actual es todavía arriesgado hablar de auténticas curaciones de la enfermedad, ya que, como sabemos, incluso pasados veinte años, puede haber recurrencias del proceso. Por otro lado, no en todos los enfermos se toleran y en algunos incluso pue-



FIG. 28.—Caso P-21 (A. P. n.º 74B2789.—F. J. D.).
Vesícula biliar (H. E.).
Detalle de la lesión anterior.

den empeorar los síntomas, como ocurrió en un enfermo nuestro con localización exclusivamente cutánea, en el que el tratamiento esteroideo, lejos de mejorar, empeoraba su cuadro.

En los enfermos que presenten insuficiencia renal su empleo debe ser cauteloso, rebajando la dosis habitual en relación al grado de disminución de la función renal, vigilando estrechamente los niveles de urea y utilizando, si es preciso, los métodos de depuración extrarrenal con diálisis peritoneal o riñón artificial.

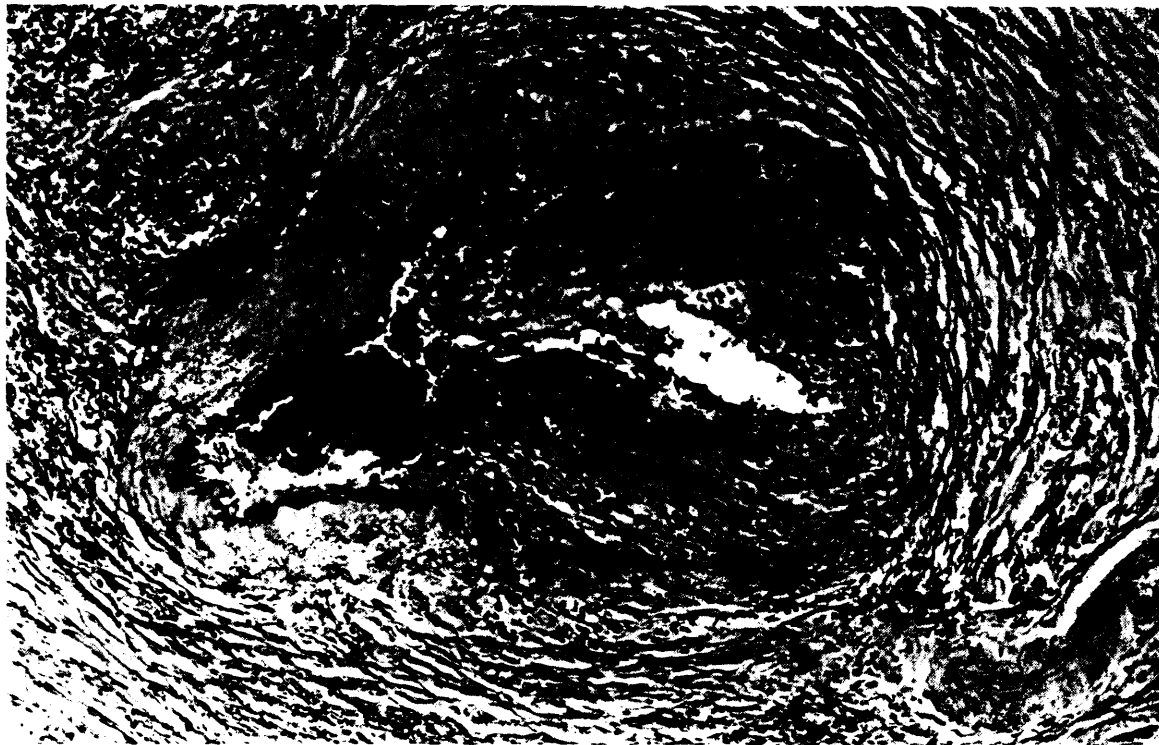


FIG. 29.—Caso P-21 (A. P. n.º 74B2789.—F. J. D.).
Vesícula biliar (Gallego).

Desestructuración segmentaria de la pared arterial con desaparición de las fibras elásticas.

También es preciso, en todos los enfermos tratados con esteroides, controlar de forma habitual la presión arterial, no sólo porque el pequeño efecto mineralcorticoide de casi todos los glucocorticoides eleve las cifras tensionales a consecuencia de la retención de sodio consiguiente, sino sobre todo por el hecho de que, al favorecerse por los esteroides la evolución de las lesiones arteriales a la curación histológica con fibrosis y engrosamiento de su pared y oclusión de la luz vascular, se pueden producir infartos en diversos órganos (miocardio, riñón, etc.) (145) que den lugar a variaciones bruscas de las cifras tensionales; en otras ocasiones el empleo de los esteroides facilita el desarrollo de hipertensión arterial, como en uno de nuestros casos, a consecuencia de que las lesiones vasculares renales cicatrizadas pueden, por disminución del flujo sanguíneo, estimular el sistema renina-angiotensina, habiéndose reseñado casos en los que se desarrolló, en un corto espacio de tiempo, una hipertonía maligna con el empleo de altas dosis de cortisona (146).

En aquellos pacientes que tengan un ulcus gastroduodenal, ya sea previo o esté condicionado por lesiones arteríticas de los vasos gástricos, se deben sustituir los esteroi-

des por ACTH, utilizando 100 U. I. a días alternos o cada tercer día inicialmente para bajar luego la dosis a 100 U. I. semanales de compuestos "depot".

En cuanto a dosis y preparado, preferimos usar la 6-metil-prednisolona a razón de 1-2 mg/día/Kg. en los brotes agudos, de forma inicial, para ir rebajando paulatinamente la dosis en cuanto se inicie la mejoría clínica y análítica y dejar bien una dosis pequeña (8-16 mg. a días alternos), al menos durante seis meses o sustituirla por 100 mg. de ACTH-depot semanal.

En caso de un nuevo brote se iniciará de nuevo el tratamiento inicial con dosis elevadas de corticoides.

El empleo de inmunosupresores que en otros procesos de estirpe inmunológica coadyuvan la terapéutica esteroidea o incluso la sustituyen con ventaja en algunas circunstancias no se ha visto que, hasta el momento, ofrezca resultados favorables estadísticamente significativos; tampoco tenemos experiencia personal de su empleo en la Panarteritis nodosa.

Antes de la era esteroidea se utilizaron los antihistamínicos con resultados dispares, pero favorables en algunos casos (147); hoy en día han caído en desuso, al igual que el ácido paraaminosalicílico y otros.

En el caso de Panarteritis nodosa cutis que empeoraba con esteroides se utilizó con gran éxito la fenil-butazona; el enfermo lleva nueve años en buena situación y sin tratamiento alguno en la actualidad. En otro caso también con síntomas cutáneos exclusivamente se administró fenil-butazona, junto con prednisolona, y el enfermo mejoró rápidamente, llevando más de nueve años asintomático.

Independientemente debe hacerse un tratamiento sintomático apropiado, según la clínica que presente el enfermo (analgésicos, anabolizantes, diuréticos, digitálicos, etc.), y una alimentación asimismo adecuada de acuerdo con su situación.

II.—ENFERMEDAD DE CHURG-STRAUSS

ENFERMEDAD DE CHURG-STRAUSS

Definición.—Es una angeitis necrotizante caracterizada desde el punto de vista histológico por una infiltración celular de eosinófilos, tanto a nivel de la pared vascular como fuera de ella, donde se pueden llegar a formar granulomas, y clínicamente por cursar con marcada eosinofilia y manifestaciones respiratorias acusadas.

Sinonimia.—Angeitis “alérgica” granulomatosa. Colagenosis eosinofílica. Enfermedad o angeitis de Churg-Strauss.

Historia.—A partir de 1930 surgieron una serie de comunicaciones de casos “atípicos” de Panarteritis nodosa. Algunos autores como HARKAVY (148) y WILSON y ALEXANDER (149) vieron que en más del 10 por 100 de los enfermos de Panarteritis se observaba conjuntamente la existencia de asma y notable eosinofilia y justamente ellos eran los que presentaban, aparte de lesiones vasculares, más alteraciones extravasculares de infiltración celular del tejido conjuntivo que habían sido ya objetivadas por ROSSLE (150). Poco después SMITH (151) vio la existencia de arteritis y eosinofilia en un caso con síndrome de Löffler y, por fin, CHURG y STRAUSS (4) en 1951, y tras un minucioso estudio clínico-patológico, separaron definitivamente de la Panarteritis nodosa a aquellos enfermos que presentaban granulomas extravasculares, asma y eosinofilia y que pasaron a integrar un nuevo grupo, la angeitis “alérgica” granulomatosa o enfermedad de Churg-Strauss.

En 1956, ENGFELDT y ZETTERSTROM (17), basándose en la existencia de casos cuyas características clínicas eran similares a las de la enfermedad de Churg-Strauss, pero con una evolución por lo general bastante benigna, y que histológicamente mostraban una infiltración tisular difusa de eosinófilos sin llegar a formar auténticos granulomas y con lesiones vasculares menos acusadas definieron una nueva entidad, la colagenosis eosinofílica.

Teniendo en cuenta la estrecha relación clínica, histológica y, con toda probabilidad, etiopatogénica de ambos procesos, se suelen englobar ambos en una única entidad, con dos formas histológicas, difusa, que correspondería a la variedad de Engfeldt y Zetterström, y granulomatosa, que fue la descrita inicialmente por Churg-Strauss.

Frecuencia.—Inicialmente se supuso que al menos la forma granulomatosa era sin duda menos frecuente que la Panarteritis nodosa, baste considerar que WILSON y ALEXANDER (149) sólo observaron un 15 por 100 de casos que podían corresponder a este proceso, dentro de un numeroso grupo de enfermos con Panarteritis nodosa.

Ahora bien, probablemente esta enfermedad, sobre todo en su forma difusa, sea mucho más frecuente de lo que se piensa, y ello quizás sea debido a que muchos casos que cursan con una evolución benigna dejan de ser diagnosticados por no realizarse el examen anatomopatológico apropiado. No cabe duda que muchos enfermos que se catalogan de "infiltrado pulmonar con eosinofilia" o de "síndrome de Löffler" no son otra cosa que formas benignas de la angeitis de Churg-Strauss.

Nuestra casuística es de sólo siete casos, cifra notablemente inferior a los 29 enfermos que hemos estudiado con Panarteritis nodosa, siendo por tanto la relación entre ambas de 4 a 1 a favor de esta última.

Hemos de tener en cuenta, no obstante, que de los siete casos, cuatro han sido estudiados en 1972 y 1974 y los tres restantes lo fueron de 1964 a 1972, lo que demuestra que en los últimos años se diagnostica con mayor frecuencia, probablemente porque se piensa más en esta enfermedad, y no sería extraño que en un futuro próximo se vea quizás más a menudo que la Panarteritis nodosa.

De nuestros siete casos, cuatro corresponden a la forma granulomatosa y tres a la forma difusa, es decir que hemos visto una frecuencia similar en las dos variedades.

Edad y sexo.—Aunque las edades extremas que hemos observado han sido de veintiuno a sesenta y tres años, la mayoría de nuestros pacientes estaban en la edad media de vida, ya que cuatro de ellos se encontraban entre los treinta y seis y los cincuenta años y, por fin, otro tenía veintinueve años en el momento de su ingreso. Ello demuestra que en la enfermedad de Churg-Strauss existe una menor dispersión de edad que en la Panarteritis nodosa y no suele presentarse ni en los muy jóvenes ni en los ancianos.

En cuanto al sexo se refiere, también hemos objetivado un predominio de los varones, al igual que ocurre en la Panarteritis nodosa. Cinco de nuestros pacientes, el 71,43 por 100 eran hombres y sólo dos mujeres.

Si bien siete casos son pocos para establecer conclusiones auténticamente válidas, no cabe duda de que el predominio del sexo masculino parece bastante significativo.

Etiopatogenia.—Aunque, como en la mayoría de las angeitis necrotizantes, tanto la etiología como los mecanismos patogénicos que conducen al desarrollo de la enfermedad no se conocen bien, una serie de factores como el asma, la eosinofilia, y sobre todo la frecuente existencia de fenómenos de sensibilización, apuntan hacia un origen alérgico del proceso.

Quizás sea interesante profundizar en las funciones de los eosinófilos para tratar de comprender la importancia de su aumento en la enfermedad de Churg-Strauss y su relación con los posibles factores desencadenantes de la misma.

Se conoce desde hace muchos años la relación de los eosinófilos con fenómenos alérgicos y se pensó, en principio, que los niveles elevados de histamina, que suelen observarse en estos casos, jugarían un papel preponderante como factor quimiotáctico de los eosinófilos.

En experimentos realizados hace algunos años se ha podido comprobar que la aplicación local de histamina sólo produce una quimiotaxis positiva sobre los eosinófilos en aquellos casos en los que existe una eosinofilia sanguínea previa o en los pacientes alérgicos (152) mientras que carece de efecto quimiotáctico en los individuos normales.

Sin embargo, los complejos antígeno-anticuerpo, sobre todo cuando se combinan con componentes activos del complemento, sí que ejercen una marcada atracción tanto sobre los neutrófilos como sobre los eosinófilos (153), pero la respuesta de estos últimos se produce principalmente cuando los complejos quedan fijos en los tejidos y no cuando son complejos antígeno-anticuerpo circulantes (154) (155).

Se ha podido comprobar también que puede producirse eosinofilia en circunstancias de agammaglobulinemia (156) y ello hizo pensar que probablemente la inmunidad celular podría jugar un papel en la presentación de la misma.

Recientes estudios sobre este tema (157) (158) (159) permiten expresar la actual situación del problema en los siguientes términos: Ante la presencia de complejos inmunológicos en un determinado tejido se origina una infiltración celular inicial, en unas horas, de células linfocitarias timo-dependientes, las cuales producen una sustancia que, combinada con los inmunocomplejos, da lugar a un factor quimiotáctico de los eosinófilos, los cuales, en virtud de los efectos de este factor, invaden la zona tres o cuatro días después. La timectomía o la administración de suero anti-linfocito impide la quimiotaxis de eosinófilos, pero una vez iniciada ésta no pueden frenarla ya; ello indica que la eosinofilia se produce en dos fases: **inductiva** o timo-dependiente y **proliferativa** o timo-independiente que, sin embargo, puede frenarse por la administración de ciclofosfamida u otros citostáticos.

En la enfermedad de Churg-Strauss probablemente el mecanismo de comienzo de la lesión sea similar a lo que acabamos de describir. Una vez acumulados los eosinófilos en torno al complejo antígeno-anticuerpo fijado en los tejidos, se producirá una lisis de algunas de estas células, con lo que se liberarán enzimas lisosómicas que favorecerán la necrosis tisular y la reacción granulomatosa consiguiente.

Según la intensidad, extensión y duración del estímulo inicial se producirá una infiltración tisular eosinófila difusa o auténticos granulomas, dando lugar a las dos variedades histológicas de esta enfermedad. Los vasos se afectarían secundariamente, con in-

filtración eosinófila de su pared y necrosis posterior por los enzimas lisosómicos procedentes de los eosinófilos.

Quizá la diferencia más importante entre la Panarteritis nodosa y el Churg-Strauss, estribé en que en la primera se produzcan inmunocomplejos circulantes que luego son atrapados en la pared vascular y en el Churg-Strauss los complejos quedan fijos en los tejidos atrayendo allí a los eosinófilos y afectándose los vasos de una forma secundaria.

No obstante, quedan aún muchos puntos por aclarar hasta que lleguemos a comprender totalmente la etiología y la patogenia de esta enfermedad.

CUADRO CLINICO

1. **Manifestaciones generales.**—a) **Fiebre.**—Al igual que en la Panarteritis nodosa, la fiebre es un síntoma muy frecuente en las angitis de Churg-Strauss. No obstante su evolución suele ser por lo general más irregular en este último proceso (11) y, además, no suele ser excesivamente elevada (160) siendo raro que sobrepase los 39° C.

En nuestra casuística, cinco enfermos de un total de siete presentaron fiebre. En dos de ellos fue sólo moderada, de 38°, y en los tres restantes alcanzó 39°, pero en ningún caso fue superior a estas cifras.

Sólo dos enfermos presentaron la fiebre todos los días. En otros dos casos se manifestó en forma de una sola onda febril de varios días, quedando luego apiréticos. Por último en otro enfermo la fiebre evolucionó en forma de ascensos transitorios, dejando intervalos de temperatura totalmente normal. Todo ello coincide con la experiencia de otros autores, ya señalada.

b) **Repercusión general.**—También es un dato relativamente frecuente, pero que no siempre está presente. Suele cursar con astenia y anorexia marcadas que se acompañan, casi inevitablemente, de acusada pérdida de peso (160).

En cuatro enfermos, el 57,14 por 100, hemos observado signos de repercusión general importante.

2. **Afectación respiratoria.**—El aparato respiratorio se afecta electivamente en la enfermedad de Churg-Strauss, hasta tal punto que casi se puede asegurar que la ausencia de sintomatología respiratoria excluye el diagnóstico.

El síntoma cardinal es el **asma bronquial** que, además, suele ser la primera manifestación de la enfermedad; su aparición es variable (4) (161) (162) (340), pero no es raro que se inicie meses o años, como síntoma aislado, antes de la generalización de la enfermedad (11). Pacientes catalogados de "asma intrínseco" pueden desarrollar pos-

teriormente una angeitis granulomatosa y lo que se catalogó de "asma intrínseco" no fue otra cosa que la primera manifestación del proceso.

En ocasiones el asma lleva una evolución grave, subintrante y que cede difícilmente con los diversos tratamientos empleados.

Siempre que un "asma intrínseco" o un asma de curso subintrante se complique con nefropatía, síntomas cutáneos o neuropatía periférica, es decir siempre que evolucione al llamado por Jiménez-Díaz "período angioconectivo" (163), debe pensarse que estamos ante una angeitis necrotizante y, en particular, ante una enfermedad de Churg-Strauss.

Nuestros siete enfermos tuvieron manifestaciones respiratorias. En cinco de ellos se presentaron típicas crisis asmáticas que además fueron en los cinco el primer síntoma de la enfermedad; en tres enfermos el asma se presentó en forma de crisis recortadas que se iniciaron desde unos meses hasta varios años antes que el resto de la sintomatología y en los dos restantes el asma era continua y persistente cediendo sólo de forma transitoria con la administración de altas dosis de esteroides.

Los dos enfermos que no tuvieron crisis típicas de asma presentaron disnea moderada o intensa junto con otras manifestaciones respiratorias de las que hablaremos a continuación.

Es clásica, desde la publicación de Churg-Strauss (4), la existencia en este proceso de infiltrados pulmonares similares a los que se observan en el síndrome de Löffler, como había observado ya SMITH (151) y luego se ha confirmado por diversos autores (11) (160) (340). Ante un caso de infiltrados pulmonares con eosinofilia (146) que se acompañe de asma debe plantearse el diagnóstico diferencial, entre otras, con la angeitis granulomatosa de Churg-Strauss (165).

Hemos visto condensaciones pulmonares en tres de nuestros enfermos, lo que significa el 42,86 por 100, de los que dos de ellos presentaron, como síntoma fundamental, asma bronquial.

En dos de estos pacientes con condensaciones pulmonares comprobamos la existencia de hemoptisis, siempre de escasa cuantía, pero que en un caso fue el síntoma inicial de la enfermedad. Aunque pueden aparecer (11) (340) no vimos ningún caso con pleuritis.

3. **Sintomatología cutánea.**—También constituye uno de los síntomas que, si no capitales, sí son importantes en el cuadro clínico de este proceso.

Al igual que en la Panarteritis nodosa, a veces se observan nódulos cutáneos o subcutáneos a nivel del cuero cabelludo, tronco o extremidades (4) (11) (160) (161). No hemos podido ver en nuestros enfermos ningún caso que presentase nódulos.

Mayor importancia tienen las manifestaciones purpúricas (160) ya que es una de

las manifestaciones cutáneas más frecuentes de la enfermedad de Churg-Strauss; se trata de una púrpura angiopática en la que las cifras de plaquetas son siempre normales, a excepción de cuando el proceso se complica con un síndrome de "coagulación intravascular diseminada", en cuyo caso lo lógico es encontrar trombopenia.

De los cuatro pacientes en los que vimos sintomatología cutánea, tres presentaron un cuadro pupúrico. En uno de ellos la púrpura se acompañaba de prurito intenso y lesiones penfigoides hemorrágicas (161) (figs. 30 y 31).



FIG. 30.—Caso C. S.-2.
*Lesiones hemorrágicas
en la frente.*

También pueden presentarse máculas, pápulas o incluso pústulas (160); nosotros hemos visto en una ocasión elementos maculares y en otra auténticas pápulas; no tuvimos la oportunidad de observar elementos pustulosos en ninguno de nuestros pacientes.

4. Afectación del sistema nervioso.—Distinguiremos, como suele hacerse habitualmente, la sintomatología del sistema nervioso central y la del periférico.

En cuanto al primero, y como consecuencia de arteritis de los vasos cerebrales, pueden aparecer accidentes cerebro-vasculares (hemorragia parenquimatosa o subaracnoidea, trombosis, etc.). Por otro lado tampoco son infrecuentes las crisis convulsivas, jacksonianas o generalizadas, condicionadas en gran medida por la disminución del riego sanguíneo en los territorios dependientes de varios enfermos. Por último pueden observarse situaciones estuporosas o comatosas, secundarias a los accidentes vasculo-cerebrales ya señalados o a factores metabólicos, a la cabeza de los cuales figura la uremia en aquellos pacientes que cursan con insuficiencia renal.

No hemos tenido la oportunidad de objetivar alteraciones del sistema nervioso central en nuestra casuística.

En cuanto a la sintomatología dependiente de lesiones que afectan al sistema nervioso periférico, hemos de decir que su frecuencia es mucho mayor que la de las lesiones del sistema nervioso central.

En más de la mitad de los casos de la estadística de Churg-Strauss (4), así como en otros casos publicados (161) (167) existía neuropatía periférica.

Nosotros la hemos observado en seis enfermos, el 85,71 por 100, ya que sólo uno estaba libre de sintomatología neurológica.

En todos ellos pudimos comprobar la presencia de manifestaciones motoras con atrofas musculares en cinco, e hipo o arreflexia en los seis con acusada pérdida de fuerza en los miembros afectados.

En los seis enfermos existían también alteraciones sensoriales acusadas con hipoestesia o anestesia global en diversos territorios simultáneamente; dos casos presentaron parestesias, y en una ocasión los nervios cubitales y peroneos se palparon notablemente aumentados de grosor.



FIG. 31.—Caso C. S.-2.
Vesículas hemorrágicas en mano.

5. Aparato digestivo.—La sintomatología más frecuente a nivel del aparato digestivo viene dada por dolores abdominales que los observamos en cuatro enfermos, es decir en el 57,14 por 100. Estas molestias dolorosas suelen ser difusas, en ocasiones de tipo cólico, y en dos enfermos se acompañaron de diarrea apareciendo, además, en uno de ellos vómitos alimenticios.

Todas estas manifestaciones que vimos en nuestra casuística han sido objetivadas por otros autores (160), quienes también hacen hincapié en la frecuencia con que aparecen hemorragias digestivas, como consecuencia de úlceras gástricas o intestinales pro-

ducidas por localización de la enfermedad en los vasos que nutren el tubo digestivo.

Del mismo modo, y por mecanismos similares a los ya explicados cuando estudiamos la Panarteritis nodosa, puede presentarse una hepatomegalia con o sin signos de disfunción hepática, aunque el hígado no es una de las vísceras más afectadas en nuestra enfermedad (160). Sólo en dos de nuestros pacientes hubo hepatomegalia clínicamente valorable.

6. Riñón y vías urinarias.—Existe también en el Churg-Strauss, al igual que en la Panarteritis nodosa, una notable discordancia entre las manifestaciones clínicas de afectación renal o de vías urinarias y los datos de laboratorio por lo que estudiaremos, aquí también, conjuntamente ambos aspectos.

Tampoco hemos recogido en la literatura al respecto (11) (160) (167) sintomatología renal valorable.

MEDREA (168) y SOKOLOV (161) señalan la existencia de edemas en miembros inferiores en sus casos, pero advierten que sin acompañarse de insuficiencia cardíaca o renal.

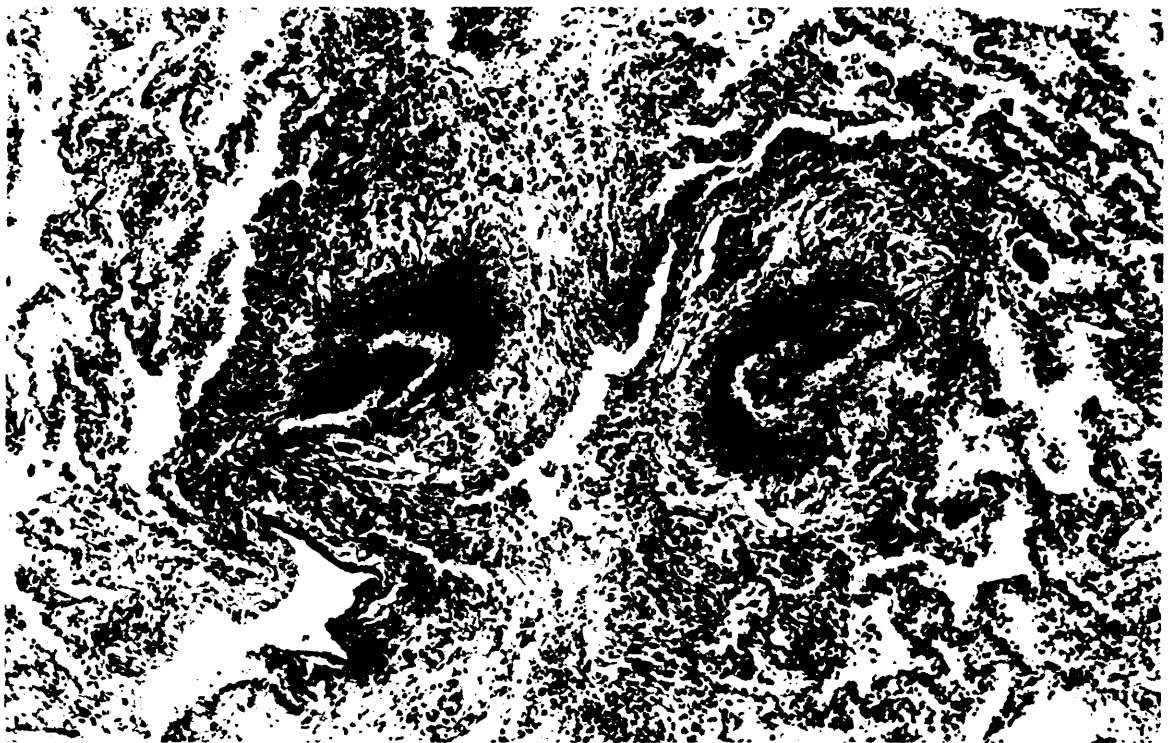


FIG. 32.—Caso C. S.-2 (A. P. n.º 69N53.—F. J. D.).

Pulmón (H. E.).

Lesiones vasculares necrotizantes e inflamatorias semejantes a las observadas en riñón.

En nuestra casuística tres enfermos de un total de siete presentaron sintomatología

relacionada con el aparato urinario y dos de ellos exhibieron síntomas de vías, ya que uno solo tuvo polaquiuria y el otro era una enferma que cursó con dolor renoureteral, y en el estudio urográfico se objetivó una hidronefrosis, demostrándose en el acto ope-

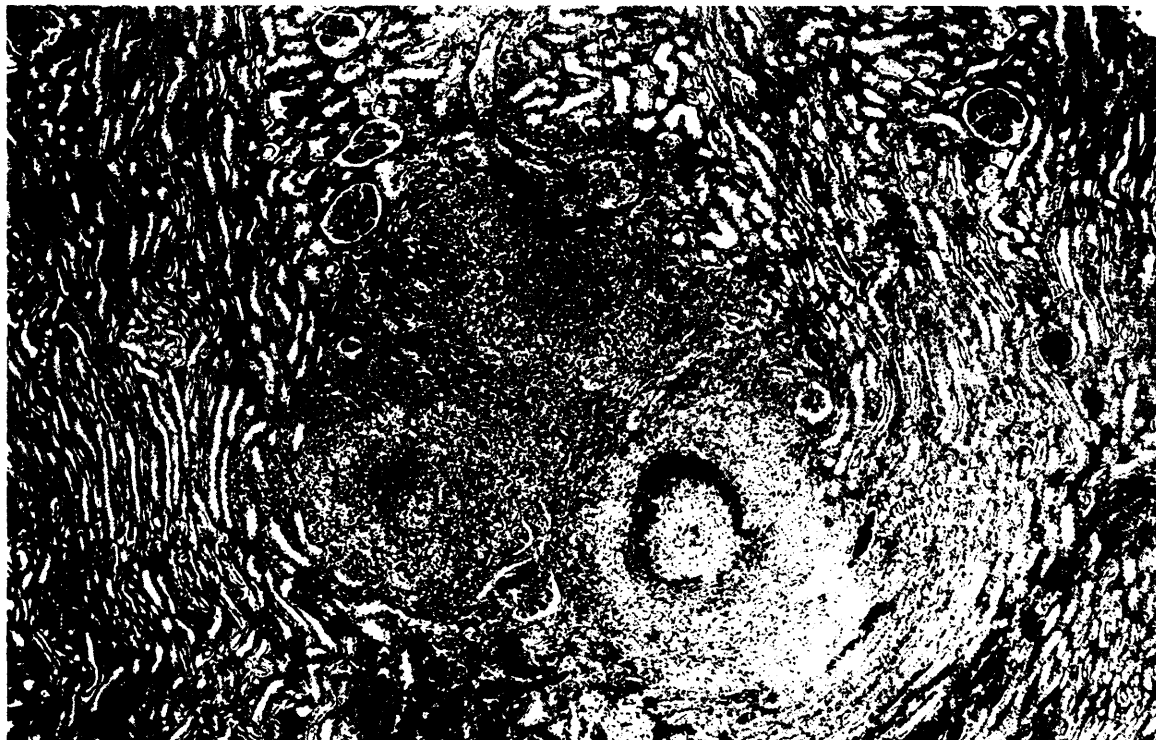


FIG. 33.—Caso C. S.-2 (A. P. n.º 69N53.—F. J. D.).
Riñón (H. E.).

Necrosis fibrinoide en la pared de un vaso y granulomas extravasculares.

ratorio una lesión ureteral que el estudio histológico demostró ser una enfermedad de Churg-Strauss; creemos que se trata de un caso realmente excepcional, pues aunque se habían descrito casos de Panarteritis nodosa con afectación ureteral, y en uno de nuestros enfermos existían lesiones vasculares ureterales, no tenemos conocimiento de publicaciones de enfermedad de Churg-Strauss con esta localización. Por último, el enfermo restante tuvo una hematuria macroscópica asintomática.

Refiriéndonos ahora a los datos de laboratorio, hemos de decir que la función renal se alteró en otros dos pacientes, permaneciendo normal en los cinco restantes (entre ellos dos que presentaron molestias urinarias). En uno de ellos estaba francamente reducida y en el otro sólo moderadamente afectada.

Sin embargo, en tres enfermos existió discreta proteinuria y en cinco, el 71,43 por 100, alteraciones en el sedimento urinario con microhematuria y leucocituria en los cinco y cilindruria (cilindros hialino-granulosos o granulosos) en cuatro de ellos.

Estos resultados concuerdan con lo expuesto por otros autores (11) (160) quienes

encuentran retención nitrogenada sólo en algunos casos mientras que, por otra parte, es bastante frecuente la proteinuria discreta y la microhematuria.

7. **Aparato cardiovascular.**—No cabe duda que uno de los síntomas más graves, y que pueden conducir al fallecimiento del enfermo en la angeitis de Churg-Strauss, es la insuficiencia cardíaca derivada de la frecuente lesión vascular miocárdica (4) (161) (162). También aparece en algunos casos una endocarditis parietal (169).

En dos enfermos hemos encontrado signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica, sin tener ninguno de los dos sintomatología de angor ni signos de insuficiencia cardíaca en el momento de realización del E. C. G. Hay que tener en cuenta, además, que los dos pacientes pertenecían al sexo femenino y eran bastante jóvenes (21 y 38 años), lo que iba en contra de que las alteraciones del E. C. G. fuesen de naturaleza arterioesclerótica. Una de ellas, la más joven, falleció posteriormente con un cuadro de insuficiencia cardíaca que se desarrolló con posterioridad.

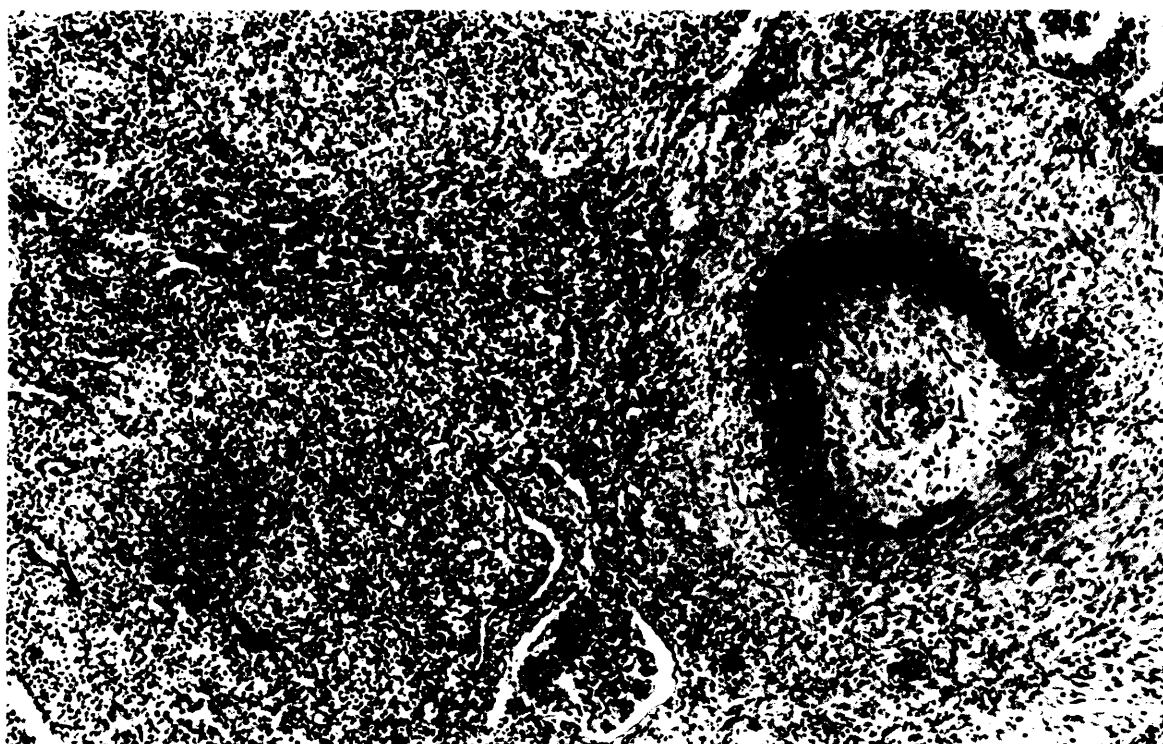


FIG. 34.—Caso C. S.-2 (A. P. n.º 69N53.—F. J. D.).

Riñón (H. E.).

Detalle de la lesión vascular y de los granulomas de la figura anterior.

La afectación endocárdica en la angeitis que nos ocupa suele revestir unas características especiales que la asemejan notablemente a la endocarditis parietal fibroplástica descrita por LOFFLER (168), hasta el punto que en la actualidad esta entidad prácticamente se incluye dentro del concepto de “colagenosis eosinofílica” (17) (169).

No hemos visto ningún caso que presentase endocarditis parietal o, con más propiedad, "enfermedad endomiocárdica" (169). Tampoco hemos visto en ninguno de nuestros enfermos signos ni síntomas que hicieran sospechar la existencia de afectación pericárdica.

En cuanto a la presencia de hipertensión arterial que fue observada con relativa frecuencia por Churg y Strauss (4), si bien es cierto que en casos de evolución prolongada (4) (11), creemos que está en relación más o menos directa con la existencia de insuficiencia renal y con alteraciones vasculares difusas a nivel de este órgano.

El no haber observado ningún caso de hipertensión arterial en nuestra casuística se explica, según acabamos de decir, por la escasa frecuencia de insuficiencia renal que tuvieron nuestros enfermos.

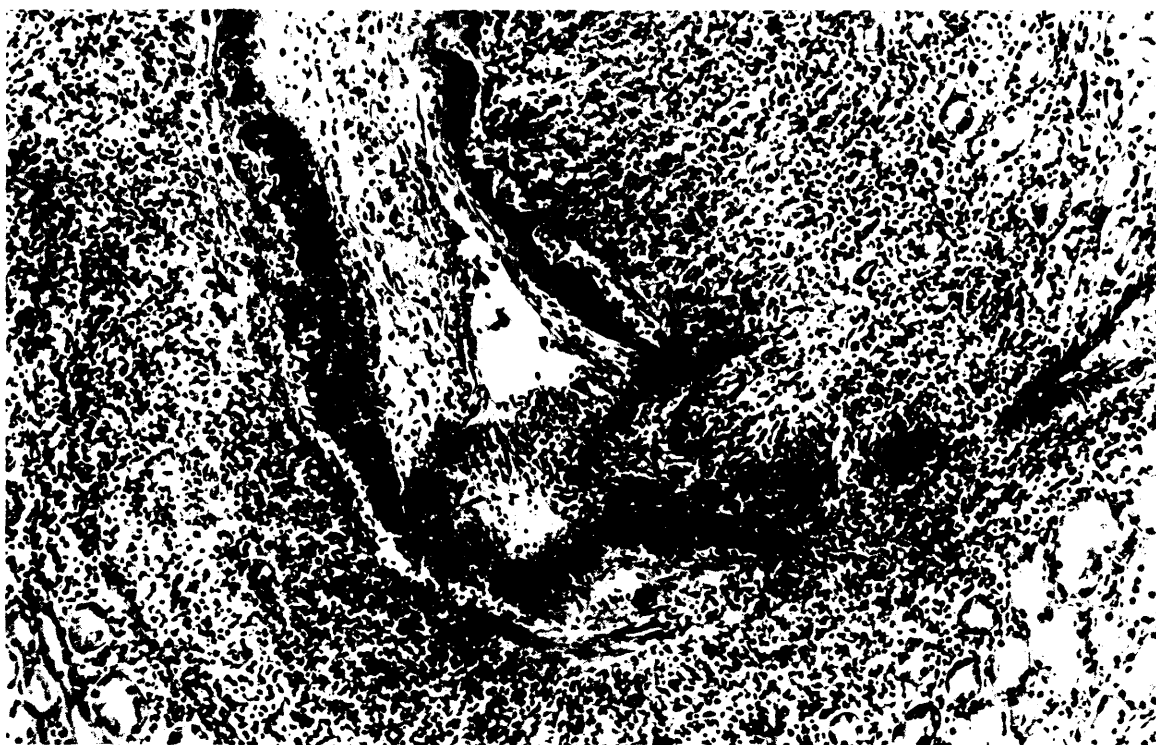


FIG. 35.- Caso C. S.-2 (A. P. n.º 69N53. F. J. D.).
Riñón (H. E.).
Lesión semejante a la anterior.

8. **Aparato locomotor.**—En muy raras ocasiones hay afectación articular (160), y cuando existe no suele ser muy significativa.

Sólo uno de nuestros enfermos tuvo poliartralgia con signos inflamatorios a nivel de algunas articulaciones que cedieron pronto con el tratamiento adecuado.

Otros signos y síntomas.—Se ha descrito también en este proceso la aparición de adenopatías moderadas (4) (161) que no hemos visto en ninguno de nuestros enfermos. Tampoco pudimos objetivar esplenomegalia en ninguno de ellos.

DATOS DE LABORATORIO

1. **Hematología.**—Hemos visto anemia sólo en tres enfermos con angitis de Churg-Strauss, es decir el 42,86 por 100 de nuestra casuística y que es un porcentaje muy similar al que objetivamos en la Panarteritis nodosa.

En ningún caso fue una anemia marcada, ya que las cifras más bajas fueron de 70 por 100 de hemoglobina que correspondían a 3.500.000 hematíes por mm^3 . Esto concuerda con lo expuesto por otros autores (160).

Usualmente se trataba de una anemia normocrómica y sólo en un caso había cierta tendencia a la hipocromía.

Mucho más frecuente es la aparición de leucocitosis (160) (162) (167) que, además, puede ser muy elevada alcanzando en ocasiones valores de hasta 60.000 por mm^3 . En todos nuestros enfermos había leucocitosis menos en uno; la cifra más elevada que observamos fue de 34.400 por mm^3 y en tres pacientes comprobamos leucocitosis superior a 30.000 en algún momento de su enfermedad.

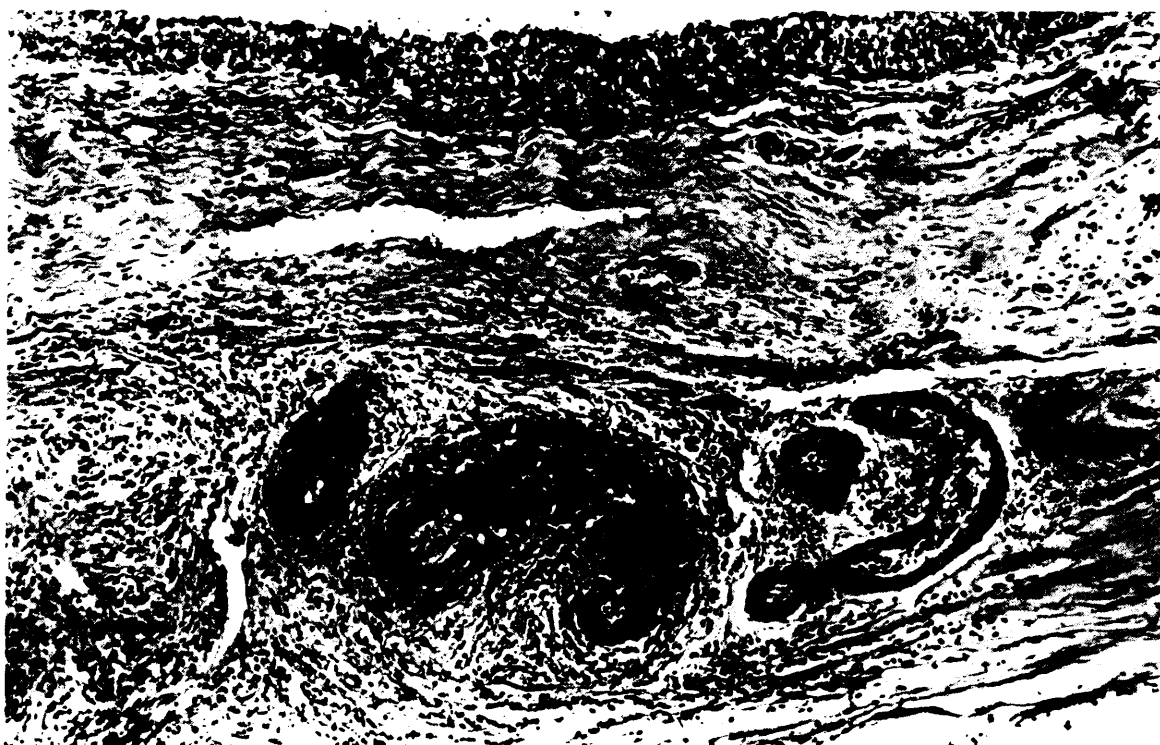


FIG. 36.— Caso C. S.-2 (A. P. n.º 69N53. F. J. D.).
Pelvis renal (H. E.).

Necrosis fibrinoide e infiltrado inflamatorio en una arteria de pequeño calibre.

Sin embargo, el dato más importante del hemograma es la eosinofilia, ya que prácticamente está presente en el 100 por 100 de los individuos que padecen este proceso.

Además, la eosinofilia acostumbra a ser intensa, y sólo en raras ocasiones, o en períodos de defervescencia de la enfermedad, es discreta. CHURG y STRAUSS (4) llegaron a observar hasta 84 por 100 de eosinófilos en la fórmula leucocitaria de un caso que tenía 60.000 leucocitos por mm^3 , lo que representa un valor absoluto de 50.400 eosinófilos por mm^3 .

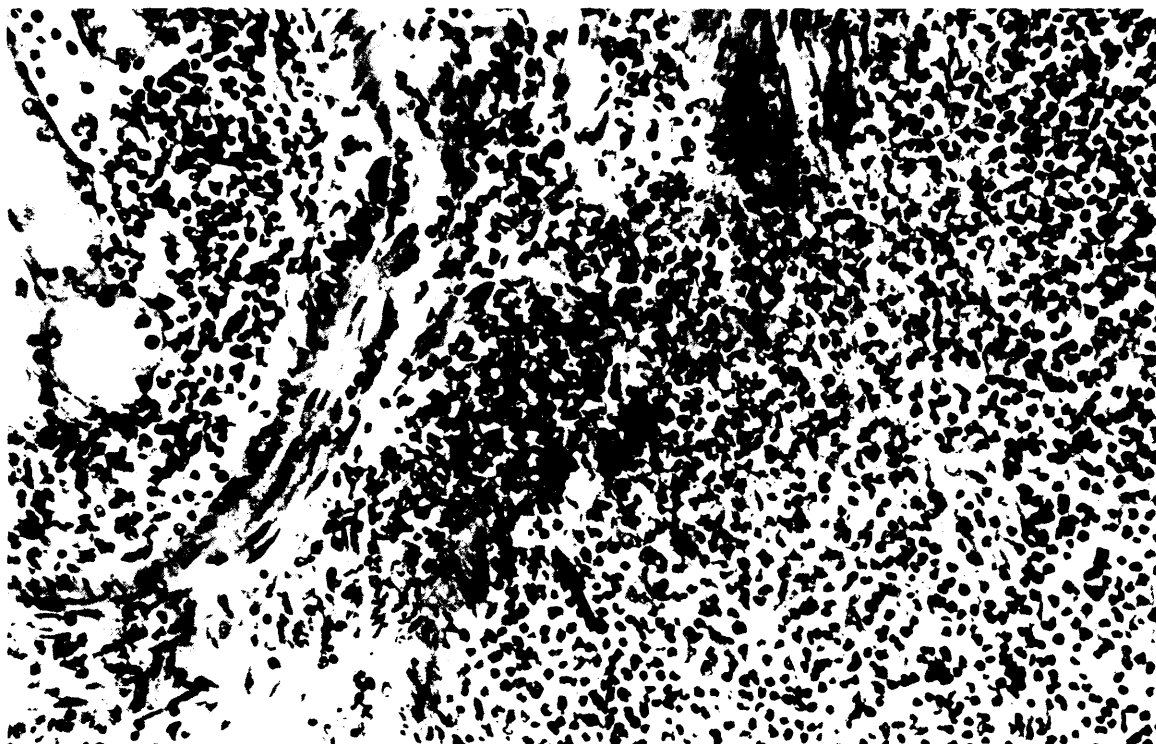


FIG. 37.—Caso C. S.-2 (A. P. n.º 69N53.—F. J. D.).
Riñón (H. E.).
Ruptura de la pared vascular con infiltrado polimorfonuclear eosinófilo.

Todos nuestros enfermos han presentado eosinofilia, con cifras que han oscilado entre 6 por 100 y 61 por 100 en la fórmula leucocitaria y en valor absoluto desde 480 a 20.984 por mm^3 . Sólo uno de nuestros pacientes y en uno de los hemogramas que se le practicaron mostró solamente 240 eosinófilos por mm^3 , cifra que se encuentra dentro de los límites altos de la normalidad.

Si comparamos la eosinofilia de los pacientes con enfermedad de Churg-Strauss y la de los que tienen Panarteritis nodosa, podremos observar una notable diferencia tanto en los niveles de la eosinofilia como en el porcentaje de enfermos que la padecen.

En efecto, en la enfermedad de Churg-Strauss la totalidad de los enfermos tienen, como acabamos de decir, eosinofilia mientras que en la Panarteritis nodosa (siempre ateniéndonos a nuestra casuística) sólo el 31,79 por 100 de los casos la presentaron. Y en cuanto a su intensidad la diferencia entre ambas enfermedades es todavía mayor,

ya que en la P. A. N., cuando existió, fue mucho más moderada, de 260 a 713 por mm³, siempre según nuestros propios datos. Volveremos a insistir sobre los puntos dispares entre ambos procesos al hablar del diagnóstico diferencial entre las diversas angeitis.

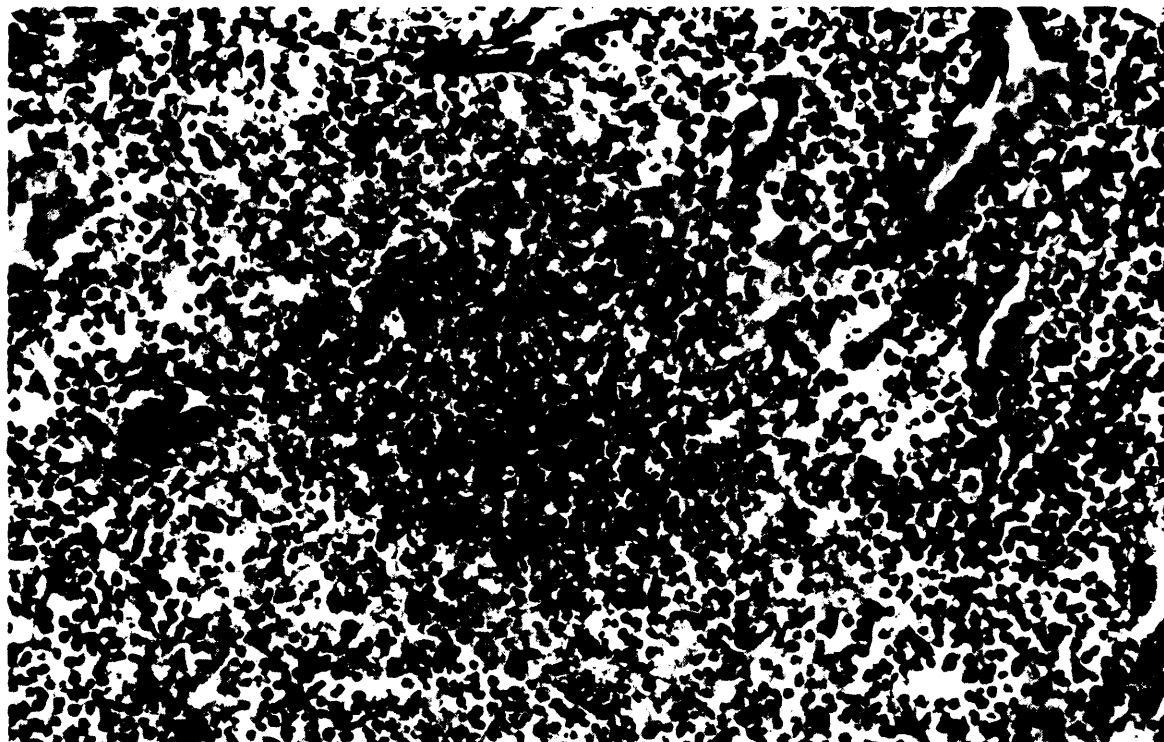


FIG. 38.—Caso C. S.-2 (A. P. n.º 69N53.—F. J. D.).
Riñón (H. E.).
Granuloma con predominio eosinófilo a nivel intersticial.

La cifra de plaquetas fue normal en todos nuestros enfermos, lo que concuerda con todos los autores consultados; los elementos purpúricos que se observan en esta enfermedad se deben a un mecanismo angiopático.

En uno de nuestros enfermos se hizo un examen de la médula ósea por punción esternal, y en ella pudo objetivarse una intensa eosinofilia de elementos maduros y sin características celulares anormales en ninguno de ellos.

Precisamente la existencia de una leucocitosis acusada con eosinofilia, en ocasiones muy intensa y acompañada de infiltración tisular, y medular, de dichas células ha inducido a algunos autores como ODEBERG (170) a considerar la leucemia de eosinófilos y la colagenosis eosinofílica como una sola entidad. La clínica de los casos catalogados de leucemia de eosinófilos ofrece ciertamente unas características muy peculiares (171) con dificultad respiratoria, afectación neurológica e insuficiencia cardíaca, a veces con endocarditis parietal superponible a la endocarditis de LOFFLER (168) que son, por otra parte, manifestaciones bastante típicas también en la angeitis de Churg-

Strauss, tanto en la forma granulomatosa como en la variedad difusa o colagenosis eosinofílica de ENGELDT y ZETTERSTROM (17).

Además, las dudas de algunos autores sobre la existencia de una auténtica leucemia de eosinófilos hizo inclinar aún más la balanza hacia los partidarios de unificar ambos procesos (172) (173). No obstante, nadie ha podido demostrar que los eosinófilos sean incapaces de sufrir una transformación neoplásica (154) y, además, la aparición de cromosoma Filadelfia (174) (175) y de otras anomalías cromosómicas (176) en algunos casos de leucemia de eosinófilos permite apoyar la existencia de este proceso como entidad independiente de la colagenosis eosinofílica.

¿Cómo se explicaría entonces la existencia de endocarditis parietal de Löffler o de asma en la leucemia de eosinófilos?

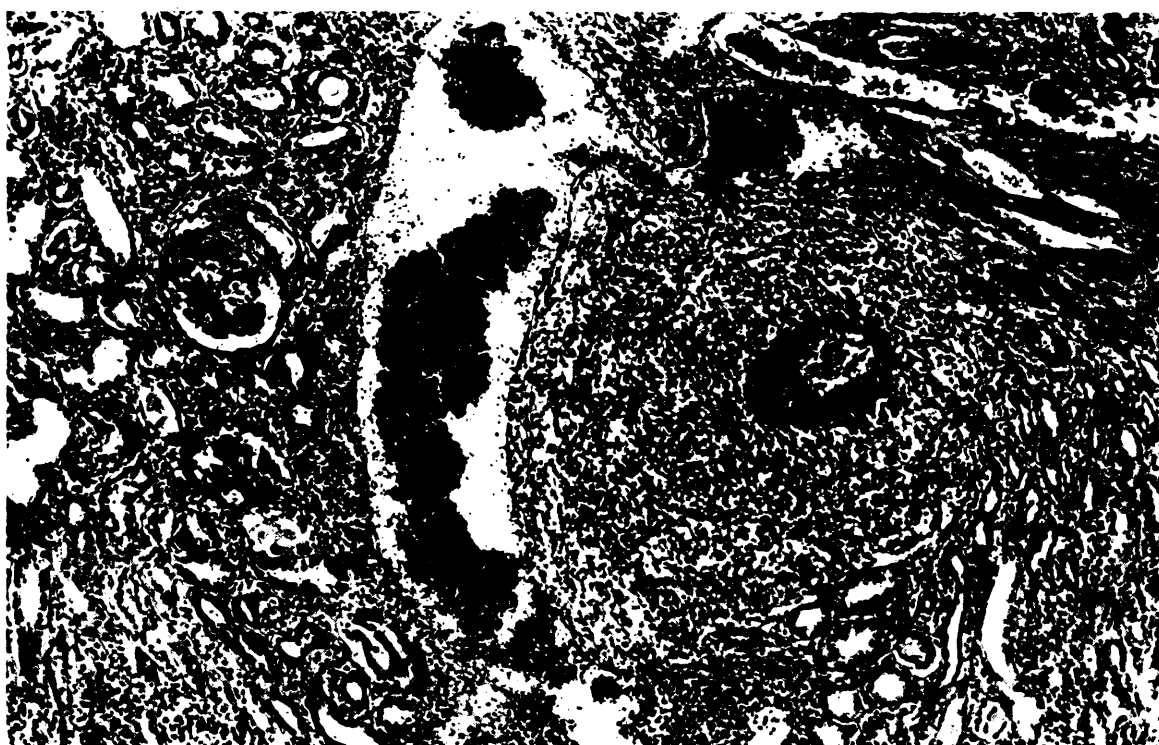


FIG. 39.—Caso C. S.-2 (A. P. n.º 69N53.—F. J. D.).

Riñón (H. E.).

Necrosis fibrinoide en una arteria de pequeño calibre e infiltrado periférico.

Existen múltiples causas que pueden dar lugar a eosinofilia. Una de las más importantes es la originada en virtud de procesos de naturaleza alérgica o inmunoalérgica que, como ya explicamos previamente, favorecerían la aparición de eosinofilia no sólo sanguínea, sino también tisular. Pero independientemente de estos procesos, es evidente que en otras circunstancias se asiste a una infiltración tisular de eosinófilos, como en la eosinofilia tropical, o en la leucemia de eosinófilos.

En todas estas situaciones probablemente a causa de enzimas lisosómicos o de algún otro factor, aún desconocido, producido por los eosinófilos (154), se originarían lesiones pulmonares, endomiocárdicas, vasculares, etc. Por este mecanismo patogénico se pueden ver lesiones y, por tanto, síntomas similares en diferentes enfermedades que cursen con eosinofilia.

Por todo ello quizás debemos considerar actualmente a la "colagenosis eosinofílica diseminada" como un cajón de sastre del que se debe separar el concepto de leucemia eosinófila, aunque pueda presentar unos síntomas comunes con aquélla. Del mismo modo se separarán en el futuro otras entidades conforme se vayan conociendo mejor sus aspectos etiológicos.

Y, en definitiva, quedarán incluidos dentro del concepto colagenosis eosinofílica-enfermedad de Churg-Strauss, solamente los casos de probado origen alérgico.

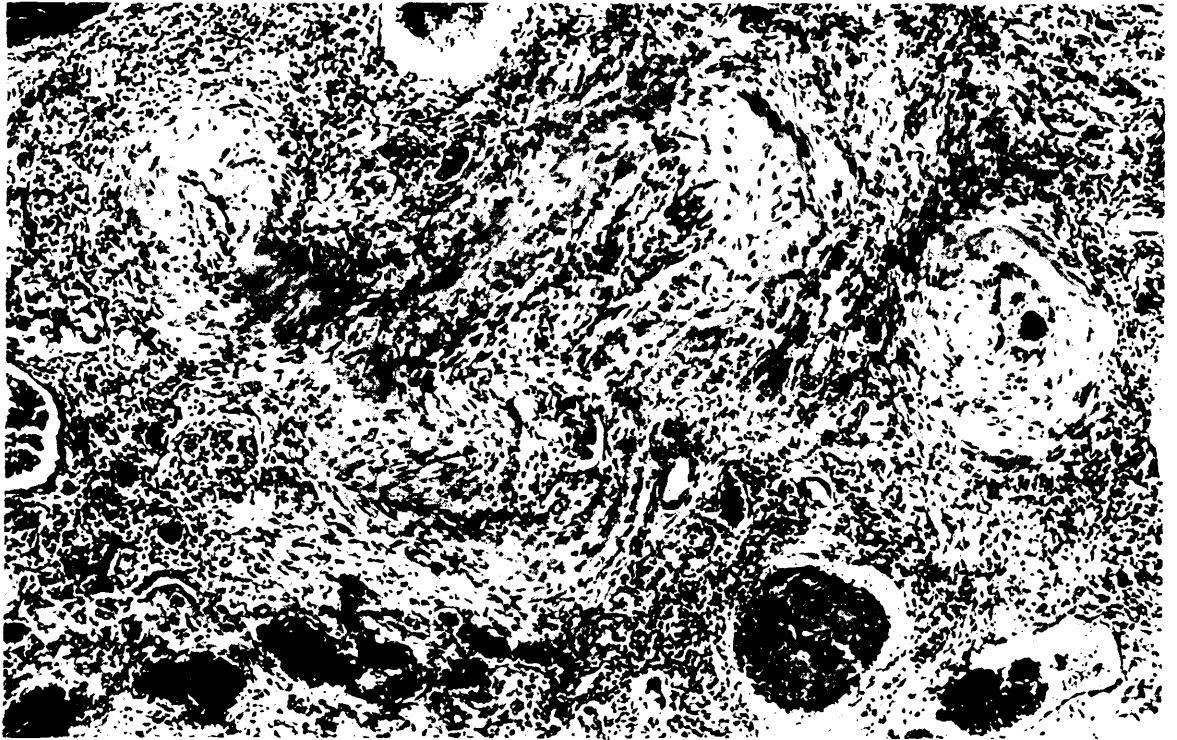


FIG. 40.—Caso C. S.-2 (A. P. n.º 69N53.—F. J. D.).
Riñón (H. E.).
Lesiones de endarteritis fibrosa.

2. **Proteinograma.**—Sólo uno de nuestros enfermos mostró un espectro proteico totalmente normal, tanto en lo que se refiere a las proteínas totales como a las diversas fracciones del mismo.

En tres casos pudimos comprobar la existencia de hipoalbuminemia que en uno de

ellos era muy acusada y coincidía con anemia, marcada repercusión general y proteinuria.

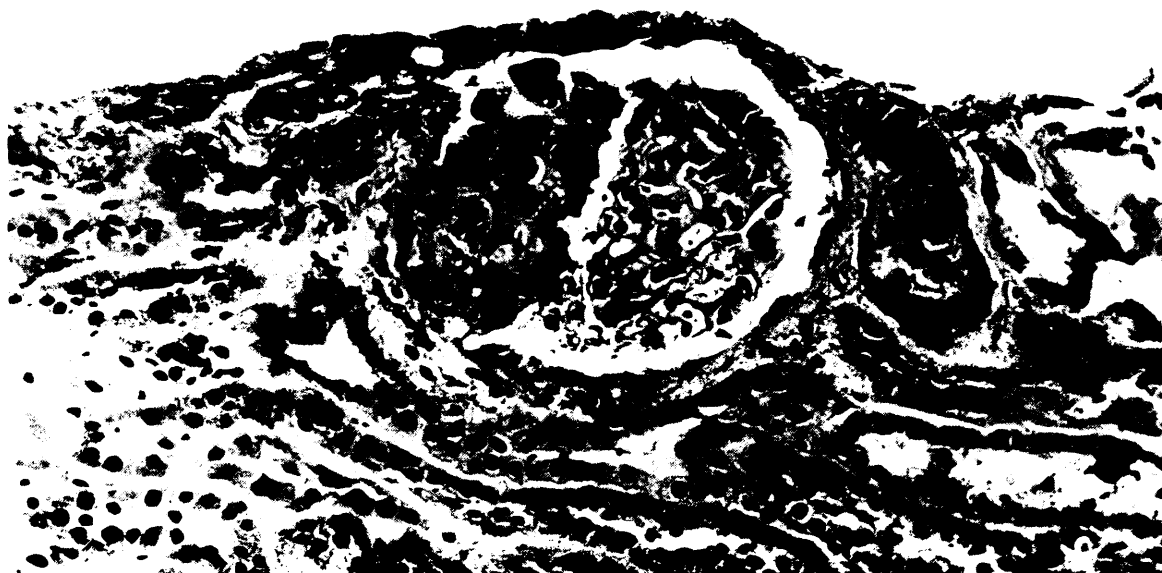


FIG. 41.—Caso C. S.-7 (A. P. n.º 74B1931.—F. J. D.).

Biopsia renal (H. E.).

Lesión focal del ovillo glomerular sinequante con la cápsula de Bowmann.

Tres enfermos presentaron elevación notable de los niveles de gamma-globulina y en tres pacientes se observó también elevación de alfa-1-globulina; este aumento de alfa-1-globulina fue en los tres muy discreto y en uno de ellos se acompañó de elevación de las gamma-globulinas.

No hemos visto alteraciones de las otras fracciones del proteinograma en nuestra casuística.

Con estos datos podemos concluir que los valores de las proteínas plasmáticas se alteran muy frecuentemente en la enfermedad de Churg-Strauss (sólo es normal en el 14,29 %), apareciendo hipoalbuminemia, aumento de gamma-globulina y de alfa-1-globulina en más del 42 por 100 de los casos.

3. Otros datos analíticos.—En tres de nuestros enfermos con neuropatía periférica, muy clara desde el punto de vista clínico, se practicó un electromiograma, que confirmó en los tres la existencia de afectación neurógena periférica.

En un paciente se investigó la presencia de antígeno Australia, siendo negativa. Del

mismo modo fue negativo un fenómeno L. E. en dicho enfermo, así como la serología de lúes que se investigó, además, en otro caso, también con resultado negativo.

Las alteraciones de la función renal y del análisis de orina han sido comentadas ya conjuntamente con la sitomatología renal.

Los estudios radiológicos y los electrocardiogramas también se comentaron, junto con la clínica en el apartado correspondiente.

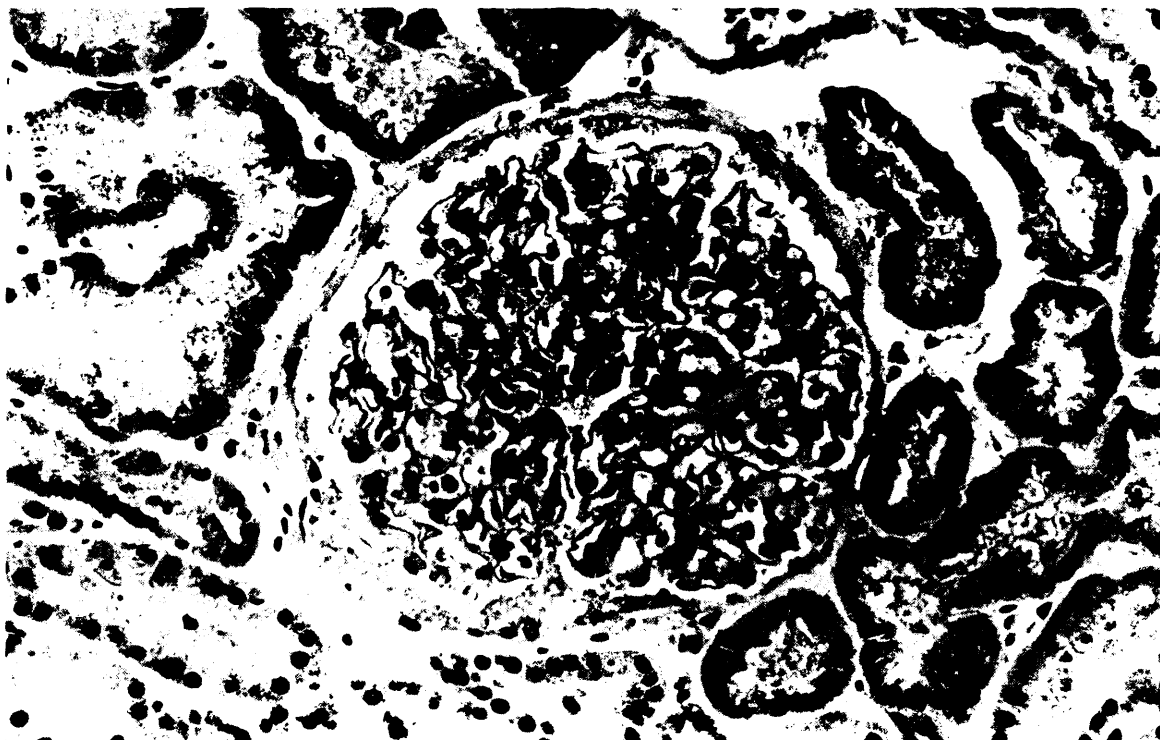


FIG. 42.—Caso C. S.-7 (A. P. n.º 74B1931.—F. J. D.).
Biopsia renal (H. E.).
Glomérulo sin alteraciones significativas.

ANATOMIA PATOLOGICA

Lo típico de la enfermedad de Churg-Strauss desde el punto de vista histológico viene dado por tres datos fundamentales, a saber: afectación vascular; lesiones extravasculares y eosinofilia tisular y vascular:

a) **Afectación vascular.**—Como en la Panarteritis nodosa pueden observarse lesiones arteriales en diferente estadio evolutivo. Por lo general se afectan sobre todo las arterias de pequeño calibre, arteriolas y, con más frecuencia que en la Panarteritis nodosa, los capilares y las venas.

En algunos vasos sólo se observa una endarteritis edematosa y un infiltrado perivascular de eosinófilos (162), pero lo más típico es la aparición de necrosis fibrinoide que afecta parcial o totalmente a la pared vascular, con intensa infiltración de eosinófilos, en ocasiones transformados en una masa necrótica y, en un estadio posterior, la aparición de un granuloma inflamatorio polimorfo, con elementos reticulo-histiocitarios, y auténticas células gigantes que rodean a la masa necrótica (11) (162). La luz vascular se obstruye por trombos de fibrina, en muchos casos, o por una estenosis secundaria a la fibrosis cicatricial de la pared (160) que representa, como en la Panarteritis nodosa, el último estadio histológico de la enfermedad.



FIG. 43.—Caso C. S.-5 (A. P. n.º 73B558.—F. J. D.).
Biopsia de piel (H. E.).
Infiltrado inflamatorio con predominio eosinófilo perivascular.

b) **Lesiones extravasculares.**—Se localizan a nivel del tejido conjuntivo de sostén donde se aprecia un infiltrado celular constituido en su mayor parte por eosinófilos sobre todo en la fase inicial del proceso (162). Este infiltrado, posteriormente, disminuye en cuanto a la proporción de eosinófilos y aparecen entonces otros elementos como son neutrófilos, linfocitos, histiocitos y células gigantes de LANGHANS (11) (162).

Puede adoptar exclusivamente una forma difusa, pero aún más típico es la aparición de nódulos granulomatosos, a menudo cerca de una vena, centrados por una placa de necrosis fibrinoide, con gran número de eosinófilos cuyas granulaciones parecen como “estalladas” y cuyos núcleos muestran signos evidentes de picnosis (4) (177); alrededor de la placa de necrosis y de los eosinófilos se sitúan de forma radiada los macrófagos y las células gigantes (162).

Como vemos, pues, no hace falta la existencia de auténticos granulomas extravasculares para catalogar un caso, desde el punto de vista anatomopatológico, de enfermedad de Churg-Strauss, ya que la presencia de lesiones vasculares típicas junto con una infiltración difusa del tejido conjuntivo basta para establecer el diagnóstico. Por eso, hemos dividido, desde el punto de vista histológico, a esta enfermedad en dos formas o variedades, la difusa y la granulomatosa.

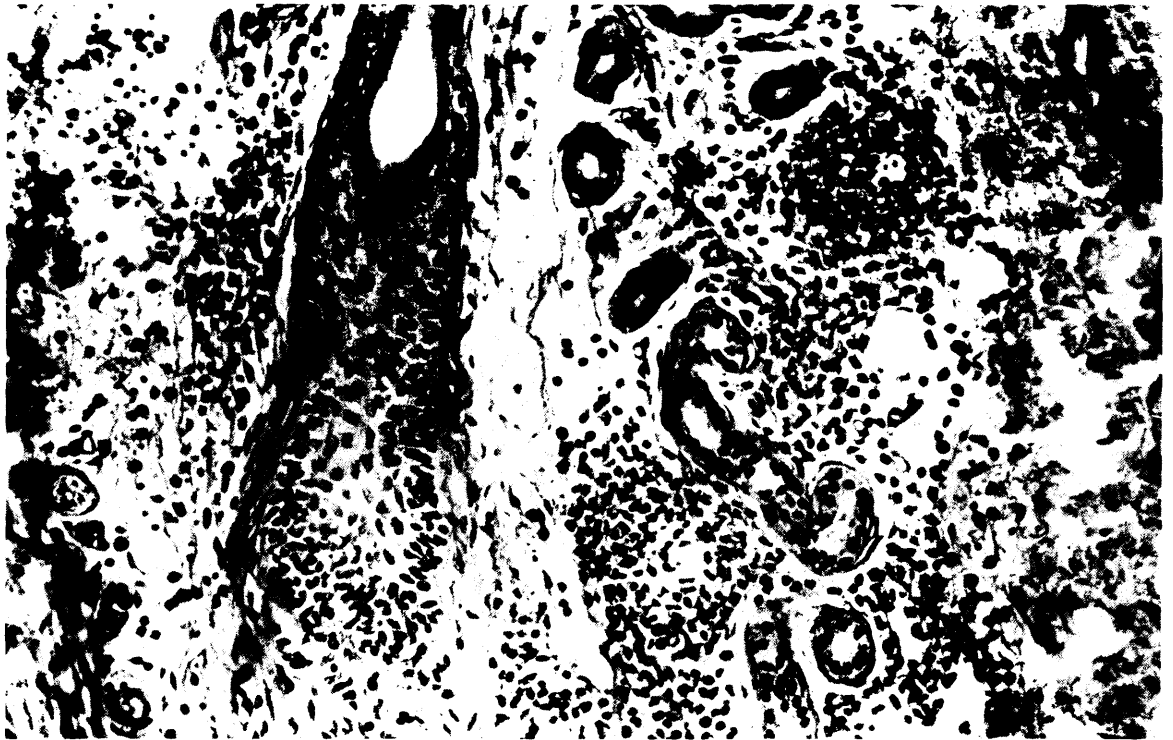


FIG. 44.—Caso C. S.-5 (A. P. n.º 73B558.—F. J. D.).
Biopsia de piel (H. E.).
Infiltrado eosinófilo pericapilar.

Lo que ENGFELDT y ZETTERSTROM describieron como “colagenosis eosinofílica” (17) es en realidad una forma difusa de enfermedad de Churg - Strauss en la que, por otra parte, las lesiones vasculares no son demasiado acusadas.

En nuestra casuística hemos visto, como ya dijimos anteriormente, cuatro enfermos correspondientes a la forma granulomatosa y tres a la difusa.

Localización en los diversos órganos y aparatos.— Aunque se trata de una enfermedad generalizada y, por consiguiente, cualquier órgano, aparato o sistema puede verse comprometido es clásico el hecho de que las localizaciones más típicas del proceso residen a nivel de pulmón, corazón, y en segundo término en nervios, riñones y piel (4) (11) (160) (162).

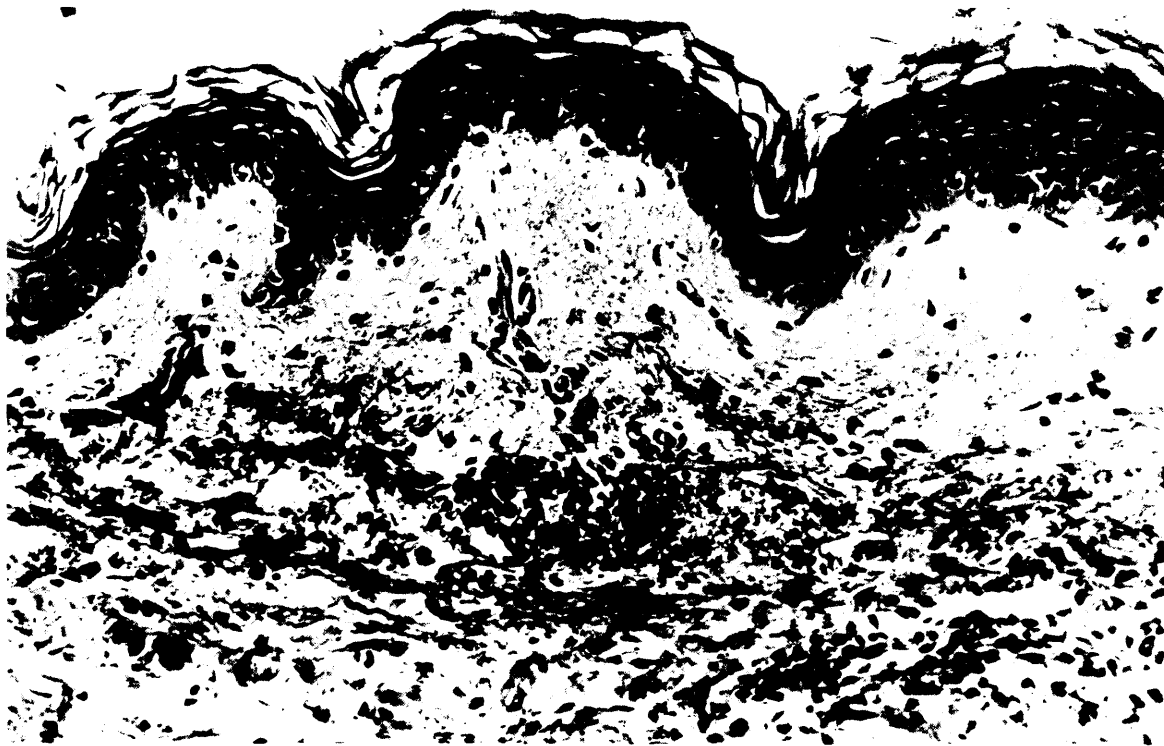


FIG. 45.—Caso C. S.-6 (A. P. n.º 73B3626.—F. J. D.).
Biopsia de piel (H. E.).
Capilar con infiltrado inflamatorio en forma de manguito.

Nuestro material histológico se reduce a una autopsia, cinco biopsias renales, tres cutáneas, una de músculo y un examen de una zona de uréter extirpada en un acto operatorio. Por este motivo no tenemos elementos suficientes para obtener conclusiones estadísticas sobre la frecuencia de lesiones histológicas en los diversos órganos y aparatos; nos limitaremos a exponer nuestros hallazgos y comentarlos junto con los datos de otros autores.

Lesiones pulmonares.—Prácticamente están presentes en todos los casos. Se alteran sobre todo las ramas de la arteria pulmonar (11) (160), pero también pueden verse lesiones muy típicas a nivel de las arterias bronquiales (162) y con menos frecuencia en las venas.

La afectación extravascular, difusa o granulomatosa se localiza a nivel de los septos.

En algunas circunstancias, y a consecuencia de la oclusión de la luz vascular por un trombo se producen infartos pulmonares más o extensos.

En la autopsia de una enferma con angeitis de Churg-Strauss, que hemos tenido la oportunidad de estudiar, existían en el pulmón lesiones vasculares difusas con fenómenos de necrosis fibrinoide e infiltrado inflamatorio en el que predominaban los eosinófilos (fig. 32).

Lesiones cardíacas.—A nivel pericárdico, en ocasiones se observa un derrame seroso o serofibrinoso (160), nunca hemorrágico.

En el miocardio el espectro lesional es más amplio. Por un lado existen lesiones vasculares cuya localización más frecuente es en las pequeñas ramas de las arterias coronarias; además, y como rasgo típico de esta afección, no falta el infiltrado intersticial eosinófilo difuso o granulomatoso. No es raro comprobar cicatrices de infartos, por lo general de pequeño tamaño, y en ocasiones, hipertrofia de una o ambas cavidades ventriculares (160), más manifiesta en ventrículo derecho, por lo general debido a la hipertensión pulmonar que se produce por la afectación del dicho territorio vascular.

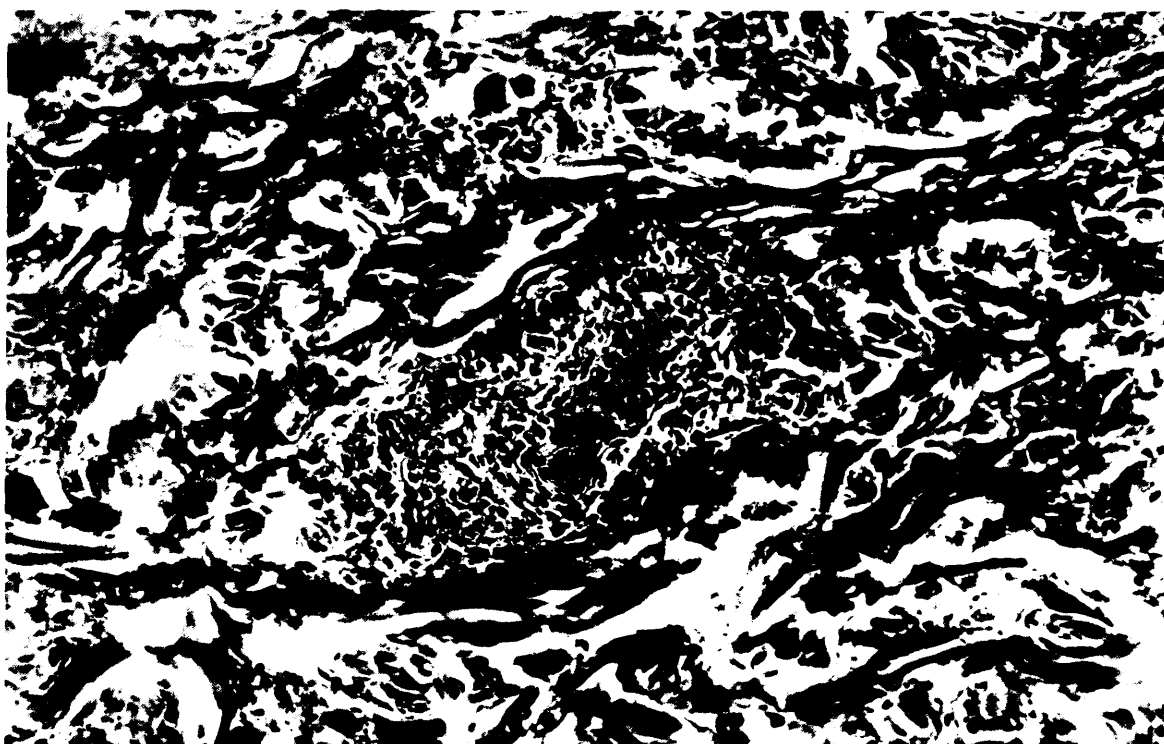


FIG. 46.—Caso C. S.-7 (A. P. n.º 74B1497.—F. J. D.).
Biopsia de piel (H. E.).
Infiltrado inflamatorio pericapilar con eosinófilos y neutrófilos.

Por último, es preciso mencionar que en algunos casos se observa un engrosamiento fibroso del endocardio parietal y del endocardio subyacente (169) que, como ya diji-

mos al hablar de la clínica de esta enfermedad, es totalmente superponible a la endocarditis fibroplástica, parietal de LOFFLER (168).

Debe señalarse que casi nunca se aprecian en este proceso lesiones de las válvulas cardíacas (11) (160).

En el único caso que pudimos estudiar histológicamente el corazón observamos múltiples alteraciones de las arterias musculares con necrosis fibrinoide de su pared y granulomas peri y extravasculares típicos de enfermedad de Churg-Strauss.

Aparato urinario.—Aunque con menos frecuencia que el pulmón y el corazón, es también importante la afectación histológica de los riñones y vías urinarias, toda vez que la presencia de sintomatología o datos analíticos que hagan sospechar un compromiso de estos órganos obliga a realizar, siempre que se pueda, una biopsia que permita el diagnóstico de la enfermedad.

Nosotros hemos podido estudiar anatomopatológicamente los riñones de seis de nuestros pacientes. Sólo en uno de los enfermos de nuestra serie falta el estudio renal. Los resultados obtenidos que concuerdan con los de otros autores (11) - (12) pueden resumirse en:

— **Afectación glomerular:** Con glomerulonefritis focal en cuatro enfermos (fig. 41), es decir en el 66 por 100 del material estudiado. En otro caso se comprobó la existencia de fenómenos de "conjuntivación periglomerular" en el 10 por 100 de los glomérulos; como se sabe, la aparición de este tipo de alteraciones es consecuencia de una intensa activación intersticial.

— **Esta reacción intersticial** la hemos comprobado también en cuatro casos. De ellos, en tres, existían granulomas extravasculares típicos en el intersticio renal, en uno de los cuales mostraba una localización periglomerular; por fin, en otro enfermo se observó una infiltración difusa de predominio eosinófilo (figs. 33 a 39).

— **Lesiones arteriales y arterioles:** Necrotizantes en tres casos mientras que en el resto de las lesiones vasculares en el material de biopsia eran escasas, con infiltración eosinófila perivascular y cierto grado de edema parietal, o incluso no existían (figs. 33 a 40).

— Por último, en un caso en que el parénquima renal era absolutamente normal, que cursaba con hidronefrosis intensa, se pudo comprobar una zona de estrechez ureteral, que era la responsable de la hidronefrosis y cuyo estudio histológico demostró la presencia de granulomas extravasculares ricos en eosinófilos.

En los casos con glomerulitis focal y en el de la lesión ureteral hubo síntomas o datos analíticos de hematuria, leucocituria, cilindruria o proteinuria y sólo en el caso que la alteración renal estaba representada por conjuntivación periglomerular, tanto los análisis como la clínica eran negativos.

Lesiones cutáneas.—Además del caso autopsiado estudiamos las lesiones histológicas cutáneas de otros tres enfermos a través de sendas biopsias.

Las ampollas con contenido hemorrágico que aparecieron en uno de nuestros casos estaban localizadas en el límite dermo-epidérmico y contenían, además de abundantes hematíes, numerosos eosinófilos y a nivel de los vasos se objetivaron depósitos fibrinoides.

También se observó en las arteriolas y capilares de otro enfermo la presencia de fenómenos de necrosis fibrinoide a nivel de la pared vascular, coexistiendo con un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos que mostraban anisocariosis con la aparición de abundante “polvo nuclear”, dato este último de gran valor en las localizaciones cutáneas de las anginitis necrosantes (16).

Sin embargo, en las otras dos biopsias cutáneas no pudimos observar depósitos P. A. S. positivos a nivel de la pared vascular. Esto no excluye el diagnóstico de enfermedad de Churg-Strauss, ya que en uno de los casos comprobamos la existencia de un infiltrado inflamatorio muy rico en eosinófilos a nivel de la dermis e hipodermis, que en ocasiones seguía el trayecto de los vasos, infiltrando su pared y desestructurándola en todo su espesor, llegando a veces casi a obliterar la luz de las arterias de pequeño calibre, arteriolas y capilares. Este aspecto histológico de arteriocaliparitis eosinófila sin depósitos fibrinoides se observa en ciertos casos de anginitis de Churg-Strauss (162), como ya dijimos antes (figs. 43 a 46).

En el otro caso, que por otra parte tenía una biopsia renal muy típica, los infiltrados de los vasos cutáneos eran poco intensos y estaban constituidos por eosinófilos y linfocitos pero, no obstante, el estudio con técnicas de inmunofluorescencia aportó hallazgos de gran interés que comentaremos posteriormente.

Otros órganos y aparatos.—Las lesiones vasculares e intersticiales de este proceso son, como sabemos, universales y en su virtud, en cualquier lugar del organismo, pueden verse signos histológicos típicos de la enfermedad.

A nivel del sistema nervioso lo más usual es la afectación de los vasa nervorum, como en la Panarteritis nodosa, que da lugar al cuadro clínico de neuropatía periférica. A pesar de la frecuencia con que hemos visto signos clínicos de multineuritis no hemos tenido la oportunidad de realizar un estudio anatomopatológico de los nervios en ninguno de nuestros pacientes. Tan sólo en uno de ellos tenemos la evidencia indirecta de la neuropatía periférica a través de los signos de atrofia de las fibras musculares con pérdida de su estriación transversal que observamos en la única biopsia muscular que hemos realizado.

Se han descrito lesiones estenosantes y pseudotumorales a nivel intestinal (177), similares a las que vimos en el uréter de uno de nuestros casos ya comentado. Nosotros sólo hemos objetivado a nivel intestinal algunos vasos pequeños con signos de necrosis fibrinoide y acompañados de granulomas peri y extravasculares.

También en el caso autopsiado comprobamos vasculitis en los folículos malpighianos del bazo.

No hemos visto alteraciones a nivel de ganglios linfáticos, que si bien suelen ser excepcionales, en algunas ocasiones exhiben un infiltrado difuso o granulomatoso que destruye la arquitectura ganglionar y puede, incluso, plantear problemas de diagnóstico diferencial con la enfermedad de Hodgkin (11).

Estudios de inmunohistoquímica.—Con las técnicas de inmunofluorescencia hemos estudiado tres casos de la enfermedad de Churg-Strauss.

En uno de ellos no encontramos depósitos de antisueros a ningún nivel, pero en otros dos enfermos sí pudimos objetivarlos. Se comprobó en un caso depósito de suero anti-IgM en las arteriolas y en la dermis superficial corpúsculos redondeados que fijaban sueros anti-IgG, anti-IgA y anti-IgM. En el otro paciente vimos depósitos de anti-IgM en una arteriola renal de manera focal y subendotelial y en el mismo enfermo también observamos depósitos de material fluorescente anti-fibrinógeno y anti-IgA en la pared de algunos vasos cutáneos.

Los depósitos de inmunosueros que hemos observado en este proceso, al igual que en otras angitis, apoyan la idea de que los mecanismos inmunológicos desempeñan un papel muy importante en el desencadenamiento del proceso. Y en el caso concreto de la enfermedad de Churg-Strauss es muy importante señalar que los depósitos se localizaban también fuera de los vasos, en la dermis, lo que apoya asimismo que la infiltración tisular de eosinófilos se produzca en virtud o como consecuencia de un factor inmunológico.

DIAGNOSTICO

Al igual que en la Panarteritis nodosa y otras angitis, el diagnóstico de la enfermedad de Churg-Strauss se logra tan sólo por medio del examen anatomopatológico de órganos o tejidos con signos o síntomas del proceso.

Apoyan firmemente la sospecha de angitis de Churg-Strauss la conjunción de asma, eosinofilia y afectación renal. La asociación, además, de síntomas digestivos, fiebre y lesiones cutáneas purpúricas máculo-papulosas o penfigoides hace prácticamente seguro el diagnóstico que, no obstante, debe confirmarse con los estudios anatomopatológicos apropiados.

No insistiremos sobre el diagnóstico diferencial con otras vasculitis, ya que a ello le dedicamos un capítulo especial.

Pero sí queremos hacer hincapié ante las dificultades que plantea el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Churg-Strauss con otros procesos que den lugar a infiltrados pulmonares con eosinofilia (164) (165), pues si es bien cierto que ante un cuadro clínico de este tipo tiene que pensarse en que el paciente puede padecer una enfermedad de Churg-Strauss, no es menor la necesidad de descartar que el síndrome esté producido por parasitosis, infecciones bacterianas, micóticas, sobre todo por aspergillus fumigatus, o virales, por una enfermedad de Hodgkin que puede debutar en su forma pulmonar, con este cuadro (165) o por una enfermedad alérgica (sensibilización medicamentosa, enfermedad del suero, síndrome de Dressler, etc.). La evolución clínica y, sobre todo, el estudio histológico darán el diagnóstico final.

Por último, la neumonía eosinófila de CARRINGTON (342) produce asma, eosinofilia y, también, infiltrados pulmonares, pero éstos se distinguen de los de la enfermedad de Churg-Strauss en que son más extensos y persistentes y, sobre todo, de localización periférica (340).

EVOLUCION, PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

La mayoría de los autores suelen coincidir en que la evolución de la enfermedad de Churg-Strauss no es, en general, buena y su pronóstico, a la larga, fatal.

Así CHURG y STRAUSS (4) consideran que estos enfermos tienen una supervivencia que oscila entre tres meses y cinco años a partir del momento de la iniciación de la sintomatología del proceso; todos sus enfermos, a excepción de dos, habían fallecido y de los que vivían sólo uno llevaba cinco años de evolución.

También fallecieron en corto espacio de tiempo los casos de DIEBOLD (162) y de MEDREA (167). Sin embargo el de SOKOLOV (161) llevaba cuatro años de evolución y se encontraba en buena situación.

Por nuestra parte creemos que la evolución de la angitis de Churg-Strauss depende de varios factores. En primer lugar de la variedad histológica y del grado de afectación vascular. El pronóstico suele ser peor en aquellos casos que presenten la "forma granulomatosa" y en los que las lesiones vasculares sean muy intensas y generalizadas.

También suelen tener una evolución favorable aquellos enfermos con cuadro clínico oligosintomático y, sobre todo, los que no tienen afectación cardíaca o renal.

Por último, la instauración precoz de un tratamiento con corticosteroides a dosis apropiadas, permite obtener en gran número de casos unos resultados muy satisfactorios.

En nuestra casuística, los siete enfermos recibieron tratamiento con corticosteroides en cuanto se confirmó el diagnóstico y en algún caso incluso cuando se tuvieron datos suficientes para sospechar la naturaleza de la enfermedad.

De los siete enfermos, sólo han fallecido dos; en ambos el examen histológico demostró que pertenecían a la forma granulomatosa. Uno de ellos falleció a consecuencia de una insuficiencia renal que ya presentaba a su ingreso y que empeoró con el tratamiento esteroideo, lo que obligó a reducir su dosis a unos niveles (10 mg. diarios de prednisona) que, si bien fueron suficientes para mejorar algo su sintomatología, no fueron capaces de controlar el proceso, que en total tuvo una duración de unos quince meses.

El otro caso evolucionó a la muerte en el curso de trece meses a partir del comienzo de la enfermedad, pero tan sólo al cabo de uno o dos meses de su generalización, ya que permaneció muchos meses con episodios recortados de asma. A pesar de ser tratado con dosis elevadas de corticoides falleció de fibrilación ventricular.

De los otros dos enfermos que hemos visto con forma granulomatosa de angeitis de Churg-Strauss tenemos constancia de la excelente evolución clínica durante tres años de uno de ellos; se trataba de la enferma que tenía crisis de asma y una hidronefrosis izquierda por obstrucción ureteral producida por una zona de fibrosis en cuyo seno existían típicos granulomas; con la extirpación de la zona ureteral estrechada y con tratamiento esteroideo quedó asintomática, salvo episodios aislados de disnea.

El otro paciente tenía sintomatología respiratoria y neuropatía periférica con función renal bastante bien conservada. El tratamiento con corticosteroides hizo desaparecer por completo su cuadro respiratorio, mejoró notablemente su función motora en extremidades inferiores y normalizó su hemograma que inicialmente mostraba una intensa eosinofilia.

Por tanto la evolución ha sido favorable en dos enfermos con "forma granulomatosa" de Churg-Strauss y desfavorable en otros dos.

Sin embargo en los tres casos que tenemos con "forma difusa" el pronóstico ha sido excelente llevando asintomáticos desde seis meses a año y medio después de haber iniciado el tratamiento que en uno se ha suspendido y en los otros dos se mantiene a dosis muy pequeñas.

Las normas terapéuticas de la enfermedad de Churg-Strauss se basan en varios puntos concretos.

En primer lugar debe separarse al enfermo del contacto con productos o sustancias que hayan podido actuar como "alergenos". Creemos que no deben utilizarse ex-

tractos hiposensibilizantes porque pueden estimular en alguna medida al sistema inmuno-competente y favorecer secundariamente la aparición de eosinofilia.

En segundo lugar debe instaurarse un tratamiento sintomático apropiado que permita mejorar la sintomatología cardíaca, respiratoria, etc., que pueda presentarse.

Y por último, con tratamiento específico (o al menos el más eficaz en la actualidad) deben emplearse corticosteroides a dosis apropiadas y mantenidas, en forma similar a como explicamos en el capítulo correspondiente a la Panarteritis nodosa y que, por tanto, no vamos a repetir aquí.

Hemos de decir que en esta enfermedad tampoco hay hasta ahora publicaciones ni estadísticas amplias que indiquen un efecto favorable con el empleo de inmunosupresores.

III.—GRANULOMATOSIS DE WEGENER

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Definición.—Es una enfermedad, encuadrable dentro de las anginitis necrotizantes, cuyos rasgos clínicos fundamentales vienen dados por la aparición de lesiones ulcero-necróticas en vías aéreas (tanto superiores como inferiores) y la existencia de una afectación renal progresiva y rápida, acompañándose con frecuencia de manifestaciones de otros órganos y aparatos y mostrando en los exámenes anatomopatológicos granulomas extravasculares además de las lesiones vasculares comunes a otros tipos de vasculitis.

Historia.—El primer caso de la literatura parece ser el descrito por KLINGER (18) en 1931, pero fue WEGENER (3) (178) quien, unos años después, describió el cuadro clínico con toda claridad y expuso sus datos más significativos. GODMAN y CHURG (179), establecieron, después de revisar los casos que se habían publicado de esta enfermedad los criterios diagnósticos del proceso que detallaremos en su momento. Posteriormente se han publicado muchos trabajos sobre esta enfermedad, entre los que citaremos a WALTON (180), TUHY y colaboradores (181), McDONALD y colaboradores (182), entre otros.

Por último CARRINGTON y LIEBOW (19) en 1966 y CASSAN, COLES y HARRISON (20), en 1970 establecieron el concepto de “formas limitadas” de la enfermedad de Wegener, en enfermos que si bien mostraban lesiones anatomopatológicas típicas de este proceso, clínicamente sólo cursaban con un cuadro por lo general localizado en vías respiratorias.

Aunque se considere de forma casi universal que el primer caso de enfermedad de Wegener corresponde, como hemos dicho, a KLINGER (18), VOOG (160) considera que McBRIDGE, en 1897, fue el primero que describió esta enfermedad y que antes de 1931 se publicaron al menos tres casos más.

Frecuencia.—Hasta 1970 había según VOOG (160) unos 79 casos descritos en la literatura mundial; es absolutamente seguro que muchos casos quedan sin diagnosticar o sin confirmar por imposibilidad de realizar los estudios histológicos precisos, como ocurrió en un caso revisado por nosotros que cumplía todos los requisitos clínicos de la enfermedad, pero en el que no se pudo obtener la autopsia y, por tanto, ha sido excluido de nuestra casuística. Hemos recogido sólo tres casos, uno de ellos correspondiente a la “forma limitada” y los otros dos a la “forma generalizada”, cifra notablemen-

te inferior a la de nuestros 29 enfermos de P. A. N. y a los siete que vimos con "enfermedad de Churg-Strauss". Todo ello indica que este proceso es, realmente, poco frecuente.

Edad y sexo.—La granulomatosis de WEGENER incide sobre todo en adultos. Según TUHY (181), entre la cuarta y quinta década; para GODMAN y CHURG (179) la mayor frecuencia se sitúa entre los treinta y cinco y cincuenta años. Es muy raro que aparezca en menores de quince años, aunque hay algunos casos publicados (183) (184) y uno de los enfermos revisados por CARRINGTON y LIEBOW (19) comenzó a los tres meses de edad con sintomatología respiratoria, fiebre y malestar general, comprobándose el diagnóstico de enfermedad Wegener; éste es, con toda seguridad, el caso de presentación más precoz del proceso descrito en la literatura mundial.

La edad de nuestros tres pacientes al comienzo de la enfermedad era de veintidós, veinticinco y treinta años, respectivamente, algo inferior a la considerada como más frecuente según las estadísticas arriba mencionadas.

En cuanto al sexo la mayoría de los autores no estiman que exista preferencia por uno u otro, aunque de los 16 casos de CARRINGTON y LIEBOW (19), sólo seis eran varones. En nuestra casuística dos pertenecían al sexo masculino y un sólo caso al femenino.

Etiopatogenia.—Como en otras angeitis necrotizantes no se conoce aún con claridad. No obstante, y al igual que en la Panarteritis nodosa, se invoca un mecanismo inmunológico quizá puesto en marcha por una etiología bacteriana o viral.

Por eso GODMAN y CHURG (179) y posteriormente otros (11) (13), teniendo en cuenta que muchos pacientes permanecen meses e incluso años con síntomas exclusivos de vías respiratorias, piensan como muy verosímil que una colonización de éstas por gérmenes patógenos o banales podría en circunstancias especiales alterar la mucosa u otras estructuras del árbol respiratorio que las harían irreconocibles para los sistemas de vigilancia inmunológica y se crearían así anticuerpos que condicionarán la evolución de la enfermedad, apareciendo inmunocomplejos circulantes que se depositarían en diversos lugares del organismo, y fundamentalmente en el riñón.

Los niveles de IgA son los que se elevan con mayor frecuencia e intensidad en esta enfermedad, al igual que en otros procesos crónicos del aparato respiratorio (185), a pesar de que existe un hipercatabolismo de las inmunoglobulinas en general, como en otras conectivopatías (186); esto favorece la hipótesis expuesta anteriormente de una inflamación crónica de vías respiratorias previa al brote general de la enfermedad.

Los estudios practicados sobre la capacidad bactericida y fagocitaria de los leucocitos de enfermos con granulomatosis de Wegener frente a diversos gérmenes (*Serratia*, *estafilococo*) han demostrado que ésta es estrictamente normal (183), lo que la diferencia de la "enfermedad granulomatosa crónica de la infancia" en la que existe una inca-

pacidad por parte de los leucocitos para destruir a diversos gérmenes gram-positivos y gram-negativos, por lo que no puede invocarse un mecanismo similar en la patogenia de la enfermedad de Wegener.

Por último la observación de depósitos de fibrina, complemento y de inmunoglobulinas, por técnicas de inmunofluorescencia, en el riñón de pacientes con granulomatosis de Wegener (183), al igual que en otras angeitis y los diversos estudios publicados en los últimos años sobre el efecto beneficioso e incluso espectacular del empleo de los inmuno-supresores en este proceso (187) (188) apoya el que en la patogenia de esta interesante enfermedad jueguen un papel muy importante los factores inmunológicos.

CUADRO CLINICO

1. **Fiebre.**—Es un síntoma muy frecuente, como ocurre en otras vasculitis, hasta el punto de que algunos autores consideran que prácticamente está siempre presente desde los primeros momentos de la enfermedad (11) (160), al menos en su forma generalizada. En la forma limitada, la incidencia de este síntoma es algo menor, alrededor de 80 por 100 (19).

En cuanto a la causa de la fiebre, en la mayor parte de los casos está en relación con los fenómenos inflamatorios y ulceronecróticos del proceso, pero no debe olvidarse que también la infección sobreañadida (sinusitis purulenta, etc.), juega, en ocasiones, un papel muy importante en el desencadenamiento de la misma.

En la mayoría de los casos es continua y persistente, cediendo únicamente cuando, con el tratamiento apropiado, se consigue una mejoría importante en el cuadro clínico general del paciente. Sin embargo, a veces, se presenta de forma intermitente y más o menos caprichosa (19).

De nuestros tres enfermos, dos cursaron con fiebre alta, uno en brotes y otro en forma continua. Sólo en un enfermo que tenía una granulomatosis localizada no se objetivó fiebre a lo largo de su enfermedad.

2. **Aparato respiratorio.**—Distinguiremos entre afectación de vías respiratorias altas y bajas.

a) **Vías respiratorias altas.**—Su afectación es muy frecuente hasta el punto que en muchas estadísticas supera el 50 por 100 de los enfermos (179) (180) (181).

Sus manifestaciones clínicas son muy variadas. A veces comienzan con epistaxis (183) o con rinorrea purulenta, obstrucción nasal o sinusitis resistentes a los tratamien-

tos habituales (20) que pueden acompañarse también de otitis supurada (189) (190). La progresión de la enfermedad conduce a la aparición de lesiones ulcerosas o fistulas naso-palatinas o del tabique nasal, muy similares a las que se observan en el “granuloma de la línea media”, entidad considerada por muchos como una variante o una forma clínica de la granulomatosis de Wegener (190) (191), incluibles ambas dentro del concepto de FIENBERG (23) de “granulomatosis patérgica”.

También pueden observarse ulceraciones o lesiones destructivas a nivel de la faringe y de la laringe (192), en particular a nivel de la región subglótica y de las cuerdas vocales (160).

De nuestros tres enfermos vimos sintomatología de vías respiratorias superiores en dos; uno de ellos presentó una sinusitis rebelde con exudados purulentos y hemorrágicos y en el otro caso objetivamos una faringitis con pequeñas ulceraciones superficiales.

b) **Vías respiratorias inferiores.**—Casi todos los pacientes con granulomatosis de Wegener tienen a lo largo de su evolución sintomatología bronco-pulmonar; a veces estos síntomas son los que inician el proceso y el enfermo puede, en ocasiones, presentar casi exclusivamente manifestaciones respiratorias bajas, dando lugar a la llamada “forma pulmonar de RINGERTZ” (11), que hoy se incluye dentro de las “formas limitadas de CARRINGTON y LIEBOW” (19). Estos últimos autores comprobaron la existencia de síntomas pulmonares en doce de sus 16 casos. Lo más frecuente es que cursen con tos, disnea o dolor torácico; la tos, muchas veces irritativa, puede acompañarse en algunos enfermos de expectoración purulenta o hemoptoica. Se presentan también, aunque más raramente, hemoptisis intensas que pueden precisar incluso la administración de transfusiones de sangre (193).

Cuando, además de tos, existe dolor en costado que aumenta con las respiraciones profundas, debe descartarse una pleuritis seca o húmeda, a veces con intenso derrame pleural, que suele aparecer también en este proceso.

En los estudios radiológicos de tórax lo más típico es el hallazgo de condensaciones redondeadas y circunscritas de tamaño variable y distribuidas por ambos pulmones sin preferencia por unas u otras zonas (194) (195), o con una leve tendencia hacia las bases pulmonares (19) (figs. 47 y 48). Algunas de estas lesiones pueden cavitarse, lo que ocurre de un 30 a un 35 por 100 de los casos (19) (194) (196); estas cavidades, en principio, tienen una pared gruesa que se va adelgazando paulatinamente. Tanto las zonas de condensación como las de cavitación pueden llegar a desaparecer por completo en caso de que el enfermo responda bien al tratamiento apropiado (194). Más raro es apreciar adenopatías mediastínicas que, sin embargo, se observan en algunas ocasiones. Por último, en algún caso aislado, aparecen condensaciones segmentarias o lobaras que corresponden a probables infiltraciones neumónicas (194) (195).

Estas imágenes radiológicas plantean con frecuencia serias dudas diagnósticas con

neoplasias primarias o metastásicas del pulmón y, en nuestro país, con la hidatidosis pulmonar.

Dos de nuestros casos presentaron hemoptisis de escasa intensidad y ambos se acompañaron de múltiples infiltrados pulmonares bilaterales, predominando en uno de ellos en campos medios e inferiores de ambos pulmones y apreciándose en este último caso un derrame pleural izquierdo sero-fibrinoso que fue preciso evacuar (figs. 47 y 48).

3. **Aparato urinario.**—La afectación renal constituye otro de los pilares sintomáticos de la granulomatosis de Wegener. Por lo general aparece después que las manifestaciones respiratorias hayan hecho ya acto de presencia (11) (130) (160).

Se inicia con proteinuria y hematuria, la mayoría de las veces microscópica, y luego, paulatinamente, se asiste a la instauración de una insuficiencia renal progresiva que



FIG. 47.—Caso W-3.
Infiltrados pulmonares en lóbulos medio e inferior derecho.

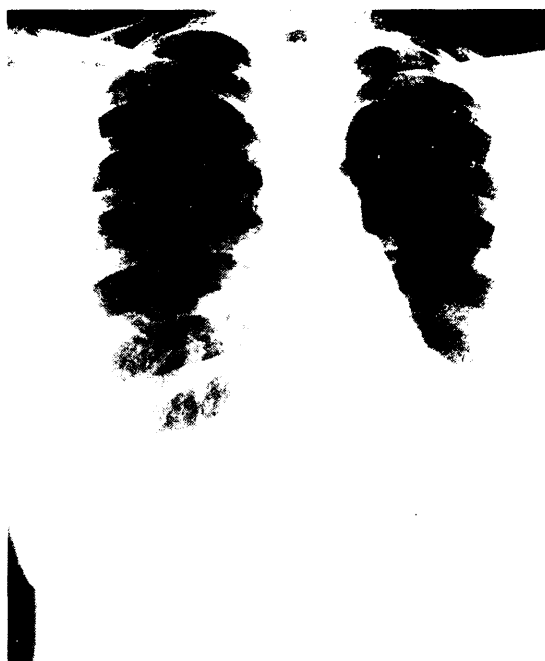


FIG. 48.—Caso W-3.
Desaparición de los infiltrados pulmonares con tratamiento esteroideo.

es la causa de muerte en la mayoría de los casos, unas veces de una manera rápida (197), otras al cabo de algunos años (198), y usualmente en el curso de varios meses. Desde el advenimiento de las técnicas de depuración extrarrenal el pronóstico de estos enfermos ha mejorado, y si se pueden controlar las manifestaciones generales con el tratamiento médico apropiado y la insuficiencia renal con hemodiálisis, se consiguen en ocasiones supervivencias muy prolongadas.

De nuestros tres enfermos dos tuvieron manifestaciones renales que dieron lugar a una evolución fatal.

Uno de ellos era un varón de veinticinco años que llevaba tres desde el comienzo de la enfermedad, pero sin manifestaciones renales. Y en el curso de dos meses evolucionó con cuadro de edemas en piernas y orinas hematóricas en principio e insuficiencia renal progresiva; en el análisis de orina tenía discreta proteinuria y, además de la hematuria, en el sedimento urinario tenía cilindros granulados y leucocituria secundaria a una infección por *E. coli*. El enfermo falleció de insuficiencia renal.

El otro caso era una hembra de treinta años en la que los síntomas derivados del aparato urinario se iniciaron muy poco tiempo después del comienzo de su cuadro y cursaron con hematuria y oliguria progresiva que la colocó en unos días en situación de oligo-anuria, con insuficiencia renal importante, proteinuria y acidosis metabólica con hiperpotasemia que obligaron a incluirla en un programa de depuración extrarrenal por diálisis peritoneal, con lo que, unido a tratamiento médico adecuado, se pudo controlar su situación durante varios meses, hasta que falleció de una micosis generalizada.

4. Lesiones muco-cutáneas.—a) Mucosas.—Se producen cuadros de estomatitis y de úlceras bucales, de lengua o en el velo del paladar, que llevan un curso por lo general tórpido y dan lugar a exudados mucopurulentos o hemorrágicos (11) (160) (180) que pueden extenderse o coexistir con lesiones faríngeas o laríngeas como ya hemos descrito con anterioridad.

Dos de nuestros enfermos mostraron lesiones en la mucosa oral. En uno eran úlceras necróticas que aparecieron dos meses antes de su ingreso cuando llevaba casi tres años con un cuadro de sinusitis purulenta y hemorrágica; en el otro paciente aparecieron aftas y hemorragias en la boca, coexistiendo con faringitis y epistaxis.

b) Piel.—Las lesiones cutáneas son variables; desde nódulos subcutáneos dolorosos (19) a úlceras, pápulas o púrpura (180) (190) (191) (192).

Uno de nuestros pacientes presentó como primer síntoma unas lesiones eritemato-papulosas en mejilla izquierda y en ambos pabellones auriculares; el mismo enfermo tuvo también ulceraciones en manos, acompañadas de síndrome de Raynaud y una infiltración subcutánea en cara lateral del cuello, dura y dolorosa a la palpación. En otro caso aparecieron lesiones papulosas que evolucionaron a hemorrágicas en cara anterior de cara y cuello. No vimos en ninguno de nuestros enfermos nódulos subcutáneos.

Mucho menos frecuente es la aparición de lesiones cutáneas similares al herpes-zóster (19) que pueden estar quizás en relación con el hecho de que un posible déficit inmunológico favorezca secundariamente una infección viral.

5. Síntomas oculares.—Las lesiones que se presentan en la granulomatosis de Wegener son en gran parte similares a las de la Panarteritis nodosa. No obstante, y como consecuencia de la afectación de los huesos del cráneo tan frecuente en este proceso, se pueden producir lesiones secundarias a fístulas naso-orbitarias que pueden dar lugar a panoftalmia purulenta o exoftalmos al que también puede contribuir la aparición de granulomas en el espacio retrobulbar (199).

También pueden verse fenómenos de epiescleritis (200) (201) a veces con úlceras perilímbicas de curso tórpido (201).

Por último puede haber diplopia a consecuencia de parálisis de los nervios oculomotores.

No hemos objetivado alteraciones oculares importantes en ninguno de nuestros tres casos.

6. Afectación neurológica.—a) Sistema nervioso central.—La mayoría de los síntomas se deben a la aparición de arteritis cerebral o de granulomas.

La afectación vascular cerebral da lugar a hemorragias cerebrales (202) o subaracnoideas (181), a fenómenos trombótico-oclusivos con infarto cerebral (02) (203) o cerebeloso (181), o a crisis convulsivas (1999).

Las lesiones granulomatosas a partir de regiones nasales o paranasales pueden dar lugar a compresiones sobre estructuras del sistema nervioso central (20) o sobre los nervios craneales; también pueden asentar estos granulomas sobre las cubiertas meníngeas (181) (203).

b) Sistema nervioso periférico.—Como acabamos de ver los nervios craneales pueden lesionarse por compresión extrínseca producida por granulomas de vecindad, pero sin duda alguna es mucho más frecuente que los nervios se lesionen a consecuencia de vasculitis de sus "vasa vasorum", como ocurre en otras angitis; esto sucede aproximadamente en un 28 por 100 de los enfermos, según DRACHMAN (203), dando lugar a manifestaciones motoras, sensoriales o mixtas.

Uno de nuestros enfermos cursó con pérdida de fuerza en miembros inferiores debido a afectación neurógena periférica comprobada clínicamente (hiporreflexia rotuliana y aquilea bilateral) y con electromiograma.

7. Aparato digestivo.—Al igual que en la Panarteritis nodosa se observan diversas manifestaciones a nivel del tracto digestivo, a consecuencia de arteritis de los vasos que nutren esas vísceras.

Así se puede objetivas hematemesis y esofagorragias a causa de úlceras esofágicas o gástricas (19), melenas por úlceras gastroduodenales o intestinales (19); colecistitis (19) y afectación vascular hepática (179) (204) que condicione hepatomegalia, ictericia o alteraciones de la función hepática. Aparte de la afectación vascular del hígado también aparece, en algunos casos, hepatomegalia a consecuencia de una insuficiencia cardíaca que, como veremos, no es infrecuente en esta enfermedad.

Dos de nuestros enfermos presentaron hepatomegalia de 4-5 cm., en el momento de su ingreso, que no estaba en relación con una insuficiencia cardíaca, y sin acompañarse de ictericia ni de disfunción hepática. Uno de ellos tuvo, no obstante, meses después un cuadro de hepatitis aguda con HbAg positivo, a consecuencia de transfusiones

de sangre que se administraron a su ingreso y, por consiguiente, sin relación directa con afectación granulomatosa del hígado.

También se han descrito casos en los que existía una afectación glandular (pancreatitis, parotiditis) por vasculitis (48). No hemos observado en ninguno de nuestros enfermos manifestaciones clínicas que permitieran sospecharla, ya que en el paciente que presentó inflamación en región lateral del cuello no existía parotiditis, sino solamente infiltración del tejido celular subcutáneo, como ya comentamos previamente.

8. Aparato cardiovascular.—También existe sintomatología en relación con afectación cardíaca en la granulomatosis de Wegener (179) (192) (205), aunque los aspectos cardiológicos no suelen ser los que dominan a lo largo del cuadro clínico general de la enfermedad.

La taquicardia que tuvo uno de nuestros enfermos, es un síntoma muy poco concreto, que puede estar en relación tan sólo con la presencia de fiebre.

Síntomas de desfallecimiento cardíaco, cuadros angoroides o incluso infartos de miocardio pueden considerarse ya como datos más específicos en la enfermedad. Asimismo no es raro que haya pericarditis secas o húmedas (160).

La aparición de hipertensión ocurre con relativa frecuencia en fases avanzadas de la evolución del proceso, sobre todo, cuando hacen acto de presencia signos claros de insuficiencia renal, pero no suele objetivarse en los momentos iniciales ni en las "formas limitadas" de CARRINGTON y LIEBOW, quienes sólo vieron cifras tensionales elevadas en el 12,5 por 100 de sus casos (19). Dos de nuestros enfermos, que cursaron con insuficiencia renal, mostraron presiones arteriales en el límite alto de la normalidad, pero ninguno cursó con auténtica hipertensión.

9. Otros signos y síntomas.—La esplenomegalia y las adenopatías por vasculitis localizada en estas estructuras (179) (192), pueden confundir una granulomatosis de Wegener con otras enfermedades del sistema linfático. En uno de nuestros enfermos tuvimos ocasión de comprobar una esplenomegalia de 1-2 cm., y en ninguno de ellos observamos adenopatías.

Tampoco vimos afectación articular en nuestros enfermos. Sin embargo, suele presentarse con una frecuencia variable, pero alrededor de un 30 por 100, según la mayoría de los autores (20) (180) (192), aunque en algunas series (19) la frecuencia de artritis o artralgias es mucho mayor.

La afectación genital es más frecuente en el varón. Unas veces son prostatitis (48) (160) y en otras ocasiones molestias testiculares (20) por orquitis (11) (192) (199) o epididimitis (192) (199). Sin embargo, también en las hembras se han observado alteraciones ováricas (206) que conducen a disfunción genital o a molestias abdominales difusas o localizadas en fosas ilíacas. No hemos observado ningún caso con sintomatología genital.

Dolores musculares, a veces acompañados de atrofas, se observan, al igual que en otras arteritis, bien por lesiones musculares propiamente dichas o como secundarias a neuropatía periférica.

Como en casi todas las angeitis necrotizantes, suelen verse fenómenos más o menos acusados de repercusión general desde el comienzo del proceso. Alrededor del 85 por 100 de los pacientes con granulomatosis de Wegener tienen malestar general y más del 65 por 100 muestran pérdida de peso (19).

De nuestros tres enfermos, en dos de ellos existía repercusión general, con astenia, anorexia y pérdida de peso.

Por último, hemos de decir que a diferencia de la angeitis granulomatosa de Churg-Strauss, en la enfermedad de Wegener no suelen existir datos que demuestren la presencia de fenómenos alérgicos o reacciones medicamentosas (20) (180) (181), aunque en algunas series (19) un reducido número de pacientes presentó reacciones a algunos productos farmacéuticos, siempre muy transitorias, o historia antigua de alergia.

DATOS DE LABORATORIO

Hemograma.—La anemia es un dato de presentación usual en la granulomatosis de Wegener clásica (11) (160) y suele estar en relación con el grado de repercusión general y con la presencia de insuficiencia renal crónica. No obstante, un cierto número de enfermos cursan sin anemia. En las “formas limitadas” de la enfermedad (19) (20) es más frecuente observar cifras eritrocíticas y niveles de hemoglobina normales.

En los dos enfermos que observamos de “forma generalizada” existía anemia intensa mientras que en único caso que disponemos encuadrable dentro de “forma limitada” cursó sin anemia.

La leucocitosis es asimismo muy frecuente, según la mayoría de los autores (160) (180) y también aquí hemos de decir que nuestros dos enfermos con “forma generalizada” cursaron con cifras leucocitarias superiores a los 10.000 leucocitos por mm^3 , mientras que el otro paciente, portador de una “forma limitada”, mostró un recuento leucocitario en todo momento normal.

Frente a otras angeitis, no suele observarse eosinofilia en la granulomatosis de Wegener (11) (20) (183), aunque pueda observarse en ciertos casos (180). En ello coincidimos plenamente, ya que dos de nuestros casos presentaron cifras normales de eosinófilos y sólo uno cursó con niveles superiores a 1.000 por mm^3 .



Nuestros tres pacientes cursaron con aumento de la velocidad de sedimentación, moderado en uno (el de la forma localizada) y muy marcada en los otros dos. Si bien se ha indicado que en la forma limitada hay tendencia a que las cifras de eritrosedimentación sean normales (19), lo cierto es que hay quien considera que tanto en una como en otra forma clínica suelen estar aceleradas (20) (192) y aunque en algún caso la normalización de la velocidad de sedimentación va paralela con la mejoría clínica del enfermo y puede ser índice de una buena respuesta terapéutica, lo cierto es que en la mayoría de los casos no puede establecerse una correlación entre ambas (20).

Proteinograma.—Cierta grado de hipoalbuminemia es frecuente encontrar en esta enfermedad, aunque cifras auténticamente bajas de albúmina sólo se observan en casos graves, con pérdida de peso marcada.

Nuestros tres enfermos presentaron hipoalbuminemia, pero sólo uno exhibió valores bajos, inferiores a 2 grs. por 100.

En cuanto a las globulinas, es la fracción gamma la que se encuentra elevada en la mayoría de los casos (180), aunque no en todos (11); en algunas series de "formas limitadas" de la enfermedad sólo hubo hipergammaglobulinemia en un número reducido de casos (uno de cuatro, según CASSAM (20), y dentro de ella, la fracción IgA se eleva con mayor frecuencia que el resto.

Hemos comprobado hipergammaglobulinemia marcada en un caso, muy discreta en otro y valores estrictamente normales de gamma-globulina en el restante.

En un caso hemos observado incremento de alfa-2-globulina; precisamente algunos autores han considerado como muy importante la normalización de los niveles de alfa-2-globulina en algunos pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor, ya que, al parecer, guarda una estrecha relación con la buena evolución clínica del enfermo (207).

También hemos encontrado un caso con elevación de globulinas beta, que no se acompañaba de hiperlipemia ni de síndrome nefrótico.

Otros estudios analíticos.—En algunos casos con manifestaciones neurológicas importantes (181) (199) (203) se han realizado estudios del líquido cefalorraquídeo por punción lumbar, comprobándose la existencia de hemorragia subaracnoidea, coincidente con la clínica (181) o cierto grado de proteinorraquia (199) en un reducido número de enfermos; en la mayoría el líquido cefalorraquídeo fue normal. No hemos estudiado otros aspectos.

También se ha estudiado el complemento sérico en ciertos casos (183) y se ha observado que si bien los niveles de β_1C se encontraban dentro de límites normales, su supervivencia estudiada con métodos isotópicos (β_1C marcado con I-125) está disminuida en la granulomatosis de Wegener.

No tenemos tampoco datos sobre las cifras de complemento sérico en nuestros enfermos.

Aunque sobre las lesiones ulcero-necróticas que se producen en esta enfermedad pueden implantarse infecciones graves, la mayoría de los cultivos realizados en pacientes portadores de granulomatosis de Wegener (20) suelen ser negativos.

Nosotros sólo objetivamos una infección urinaria por un germen tan corriente como el *E. coli* en uno de nuestros casos, que cedió con tratamiento apropiado en unos días. Esta misma enferma tuvo otras complicaciones infecciosas, una hepatitis viral HbAg-positiva, producida a consecuencia de transfusiones de sangre y, por último, una candidiasis generalizada que terminó con su vida y que consideramos favorecida por el tratamiento esteroideo a que fue sometida.

Los datos de laboratorio sobre el análisis de orina y función renal fueron estudiados junto con la clínica del aparato urinario.

ANATOMIA PATOLOGICA

1. **Lesiones generales.**—Se dividen en granulomas extravasculares, lesiones necróticas y angeitis (160).

a) **Granulomas.**—Sobre un tejido conjuntivo con un contenido variable de fibras colágenas asientan diversos tipos de elementos celulares, entre los que destacan numerosas células plasmáticas, linfocitos, histiocitos y algunos, aunque escasos, polinucleares. Pero lo más típico es la presencia de células gigantes que pueden mostrar notables anomalías nucleares, como núcleos multilobulados o nucleolos muy visibles, recordando en ocasiones a las células de STENBERG (19) (20). No se observan usualmente eosinófilos (180), aunque en dos de los casos de CARRINGTON y LIEBOW (19) existía una infiltración moderada de estos elementos que no sobrepasaba el 4 por 100 de la totalidad.

b) **Necrosis.**—Se observa o en el centro del tejido de granulación o en su periferia y en esas zonas necróticas se reconoce la presencia de restos celulares y de fibras que pueden dar lugar a un aspecto fibrilar de la misma (179). Rodeando a los elementos necróticos pueden encontrarse fibroblastos “en empalizada” y un “caparazón” de tejido fibroso (160).

c) **Angeitis.**—Afecta fundamentalmente a pequeños vasos, tanto del árbol arterial como venoso y a los capilares. Pueden distinguirse desde el punto de visto histológico varias fases (180); en la fase inicial o “aguda” lo más importante es la necrosis fibrinoide de las paredes vasculares con elastorrexis e infiltración celular de polinucleares,

apreciándose también a veces fragmentos nucleares. En una segunda fase aparecen en la pared o en la luz, granulomas pequeños similares a los sarcoideos (19). De forma secundaria a las lesiones vasculares surgen fenómenos trombóticos que ocluyen total o parcialmente la luz. Por último, estas lesiones evolucionan a la cicatrización dejando un tejido fibroso que ocupa toda la pared vascular y apareciendo en su seno fenómenos de recanalización. Aunque esta afectación puede verse en vasos alejados de las zonas gra-



FIG. 49. Caso W-3 (A. P. n. 11724. Hosp. Clín.).
Riñón (H. E.).
Panorámica del cilindro renal con granulomas.

nulomatosas y necróticas es más frecuente que los fenómenos de vasculitis se observen en la periferia de los granulomas (11) (19).

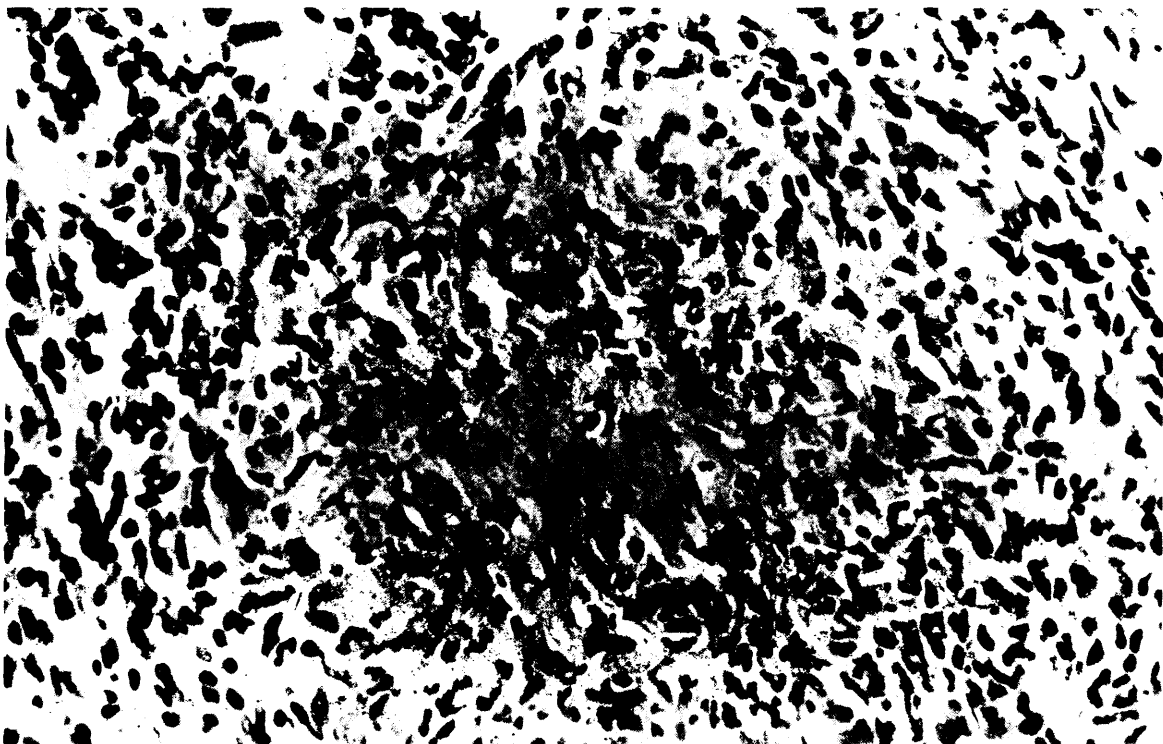


FIG. 50.—Caso W-3 (A. P. n.º 11724.—Hosp. Clín.).
Riñón (H. E.).
Detalle de un granuloma. Material fibrinoide central rodeado de células inflamatorias.

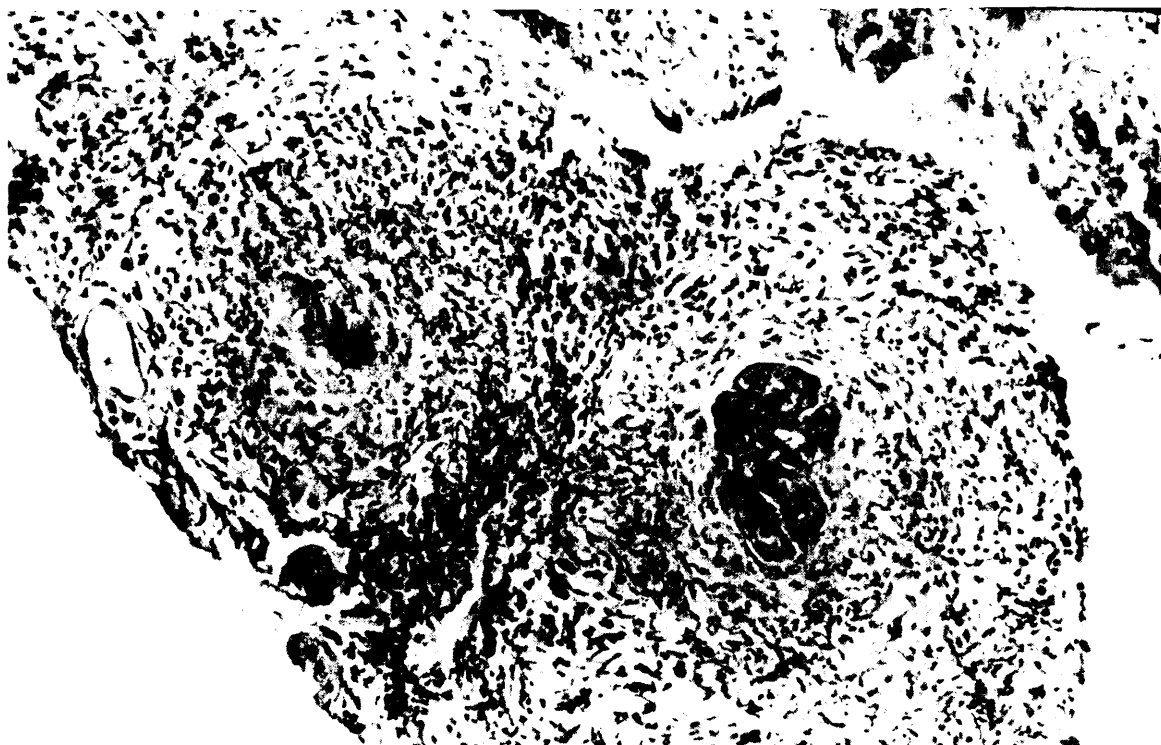


FIG. 51.—Caso W-3 (A. P. n.º 11622.—Hosp. Clín.).
 Riñón (P. A. S.).
Granulomas periglomerulares. Marcada afectación del penacho vascular.

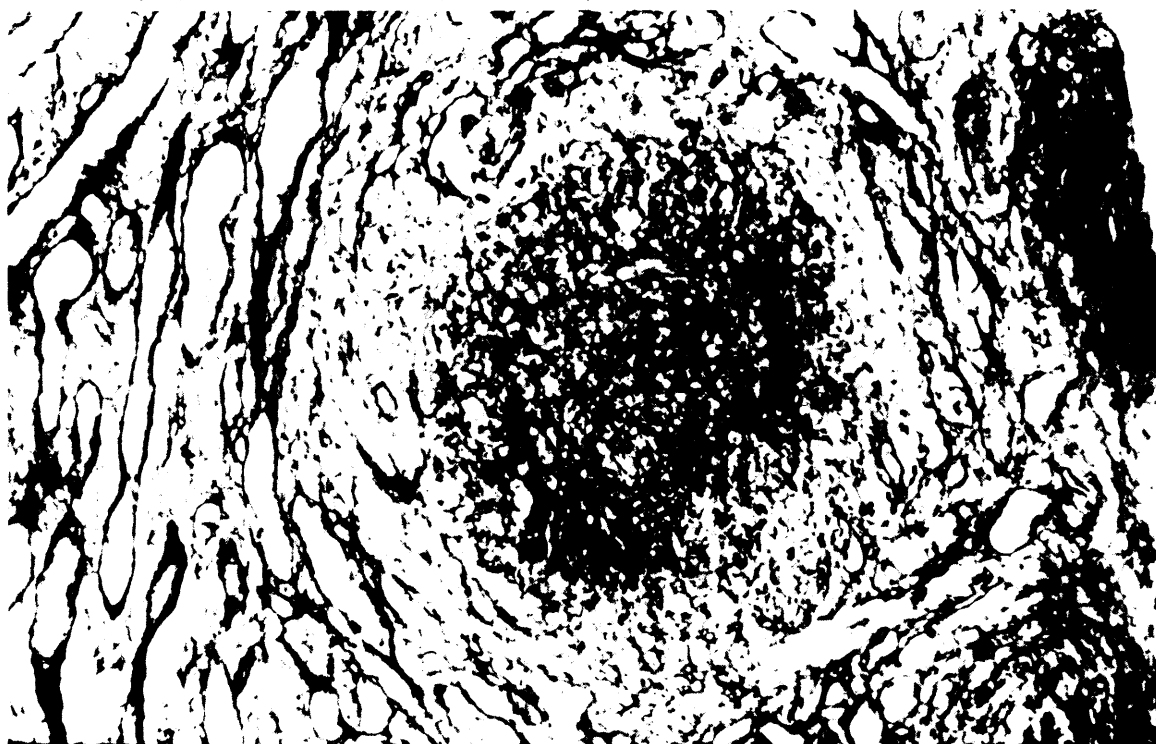


FIG. 52.—Caso W-3 (A. P. n.º 11622.—Hosp. Clín.).
 Riñón (Plata metenamina).
Granulomas periglomerulares.

2. **Localización de las lesiones.**—a) **Vías respiratorias.**—La aparición de necrosis, granulomas y angeitis en las vías respiratorias altas condiciona las lesiones ulcerosas y fistulosas que acontecen a diversos niveles (nariz, faringe, laringe, etc.).

En el pulmón, macroscópicamente, las lesiones más grandes se suelen corresponder con las imágenes radiológicas descritas con anterioridad; son de color amarillo pálido o blanquecino, esféricas o piramidales, y parecen como “infartos blancos” (19) (20). Su aspecto histológico es el ya descrito y las lesiones cavitadas no son otra cosa que zonas de necrosis producidas en el centro de los granulomas. También pueden verse fenómenos inflamatorios a nivel de bronquios pequeños y bronquiolos (19).

Es interesante señalar que en los granulomas pulmonares puede producirse en algunas ocasiones una infiltración linfo-plasmocitaria y de células reticulares atípicas que,

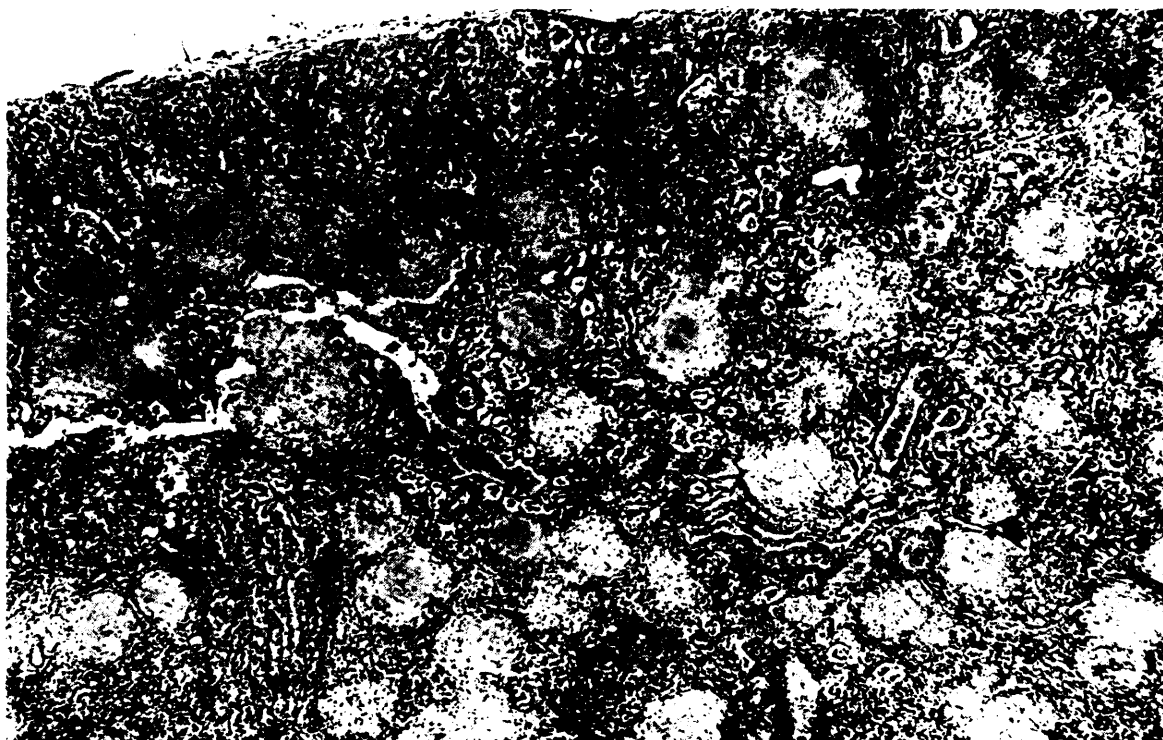


FIG. 53.—Caso W-3 (A. P. n.º 11622.—Hosp. Clín.).
Riñón (H. E.).
Glomerulos con granulomas y fibrosis periglomerular.

junto con las células gigantes similares a las de REED-STENBERG, plantean serios problemas de diagnóstico diferencial con la enfermedad de HODGKIN (20).

Un fenómeno similar se ha visto en algunos casos de un proceso tan íntimamente ligado a la granulomatosis de Wegener como es el “granuloma de la línea media” (208).

Este hecho ha inducido a algunos autores, como CASSAM (20), a preguntarse si existen dos subcategorías histológicas de enfermedad de Wegener, con y sin infiltración reticular atípica y si cada una de ellas requeriría diferentes métodos terapéuticos.

Sólo tenemos estudio histológico de vías respiratorias en uno de nuestros enfermos, en el que vimos lesiones de granulomas necrotizantes en fase reparativa (fig. 54).

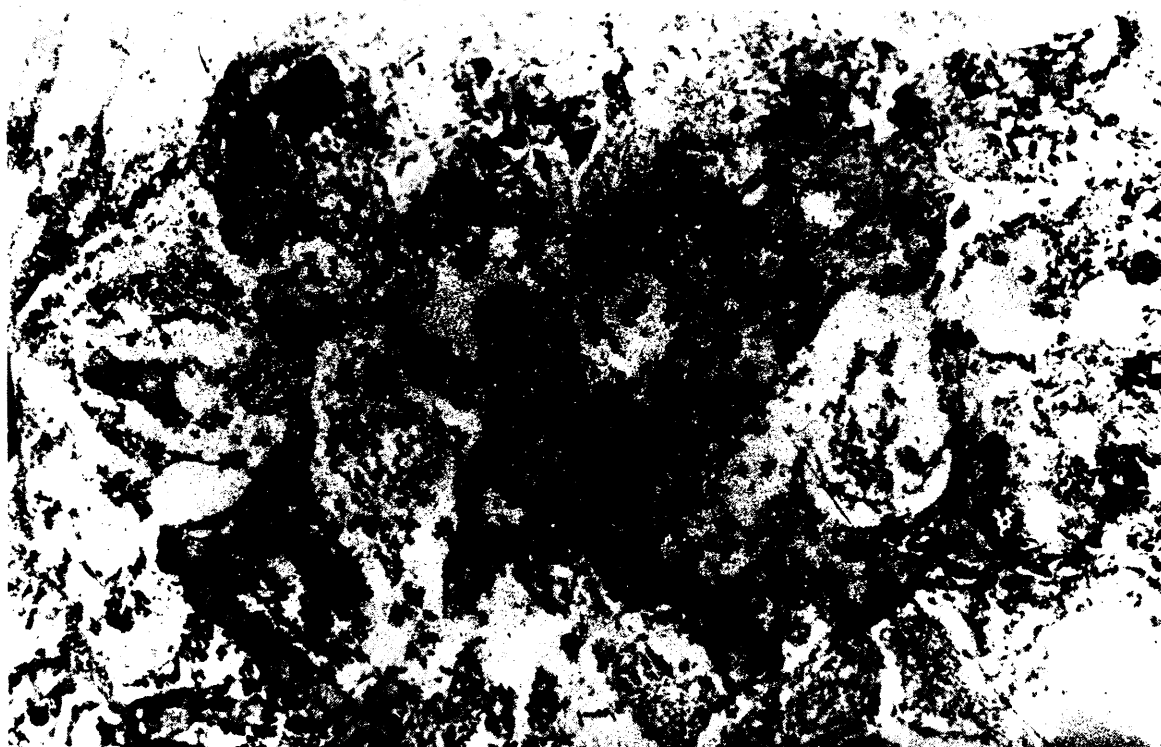


FIG. 54.—Caso W-3 (Autopsia.—Hosp. Clín.).
Pulmón (H. E.).
Patrón alveolar sustituido por trama fibrosa con depósitos cálcicos.

b) **Aparato urinario.**—A nivel del riñón se observan lesiones vasculares necrotizantes que tienen una especial predilección por las arteriolas aferentes y eferentes e incluso por los capilares del ovillo glomerular (160). Además los granulomas típicos de este proceso asientan sobre todo alrededor de los glomérulos afectados, pero también se localizan, aunque con menos frecuencia, en la zona medular (179).

Suelen predominar las lesiones vasculares sobre las granulomatosas (13), pero en algunas ocasiones ocurre lo contrario (204)

En cuanto a los glomérulos, lo usual es objetivar una glomerulitis focal necrotizante, debido a la vasculitis del ovillo, que se parece mucho a la glomerulitis de la endocarditis bacteriana (13) (209), con lo que se plantean a veces problemas de diagnóstico diferencial. Esta glomerulitis afecta a un número variable de glomérulos, de un 10 a un 80 por 100 de los casos, según las estadísticas (13) (160) (180), y cuando va acompañada de un granuloma periglomerular es muy típica de enfermedad de Wegener (figs. 49 a 53).

Pero en algunos enfermos puede comprobarse también una glomerulonefritis proliferativa extracapilar con formación de semilunas epiteliales (130).

Dos de nuestros pacientes fueron diagnosticados en virtud de los hallazgos obtenidos con la biopsia renal.

En uno de ellos existía una afectación glomerular muy acusada, apreciándose en los pocos glomérulos que quedaban permeables la existencia de lesiones necrotizantes parcelares en el ovillo glomerular y, junto con ello, una proliferación conjuntiva intersticial con necrosis fibrinoide en algunas arterias e infiltrados linfoplasmocitarios intersticiales que no llegaban a formar auténticos granulomas. Tampoco se apreciaban granulomas periglomerulares. En cambio en el otro caso lo más típico era la presencia de granulomas que rodeaban glomérulos o restos de glomérulos y que contenían neutrófilos, linfocitos macrófagos y escasos eosinófilos, no apreciándose, sin embargo, a nivel de los vasos lesiones de auténtica necrosis fibrinoide.



FIG. 55.—Caso W-1 (A. P. n.º 9962.—F. J. D.).
Biopsia de cara (H. E.).
Infiltrados dérmicos, perivasculares y perianexiales.

Estos dos casos nuestros demuestran la variabilidad de la afectación histológica del riñón en la granulomatosis de Wegener, mientras que en uno dominan las lesiones vasculares en el otro lo principal son las granulomasas.

c) **Otros órganos y tejidos.**—En dos enfermos obtuvimos también biopsias cutáneas apreciando granulomas extravasculares y signos de angieitis necrosante en uno y fenómenos de angieitis sin granulomas en el otro (figs. 55 y 56).

El cuadro histológico cutáneo en algunas ocasiones no es tan típico y es preciso diferenciarlo de una paniculitis de Weber-Christian, de un linfoma o de una vasculitis nodular (19).

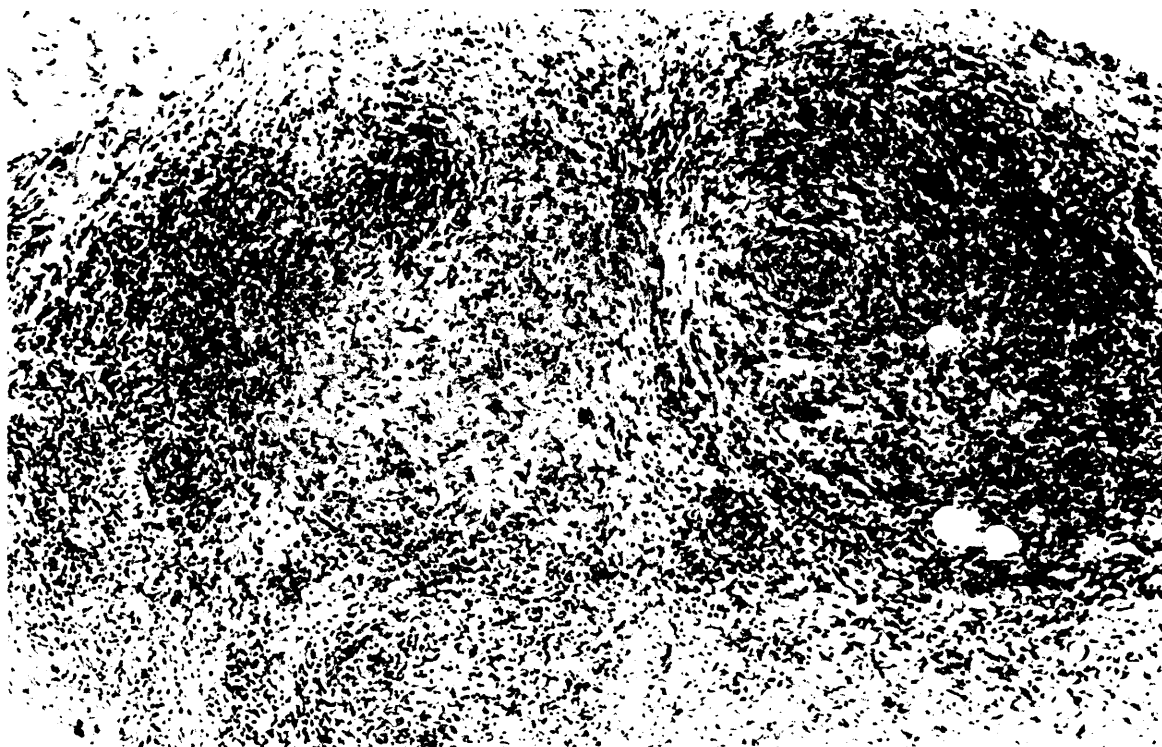


FIG. 56.—Caso W-1 (A. P. n.º 9962.—F. J. D.).
Biopsia de cara (H. E.).
Infiltración inflamatoria de disposición nodular.

En el resto de los órganos y aparatos es posible objetivar imágenes anatomopatológicas típicas del proceso en los casos en que haya manifestaciones clínicas que sugieran su afectación y se realice el estudio histológico pertinente. En otras ocasiones son hallazgos que surgen en la necropsia.

En ese sentido es de destacar la afectación del bazo (179) en el que se observan con frecuencia lesiones necrotizantes en los vasos trabeculares, reacción granulomatosa y pequeñas placas de necrosis.

Ya expusimos, al hablar de la clínica, cómo podían verse granulomas cerebrales y meníngeos (181) (203) y vasculitis, que eran la causa de infartos o hemorragias cerebrales (202) (203), o subaracnoideas (181); afectación de los vasa vasorum (203), de las arterias del tracto digestivo (19) (179) (204), próstata (48), testículos (192) (199), músculo esquelético, miocardio (179) (192) (205), etc. No insistiremos, por tanto, sobre ello, dado que, además, carecemos de experiencia personal, dado que en el único caso en que obtuvimos la necropsia las lesiones se centraron fundamentalmente en riñones y pulmones (figs. 49 a 54).

FORMAS CLINICAS

A lo largo de toda la exposición de la granulomatosis de Wegener hemos venido hablando de "forma generalizada" y "forma limitada" de la enfermedad. Conviene ahora, al final de la descripción del cuadro clínico y de la Anatomía Patológica, dejar bien claras las diferencias entre ambas formas clínicas.

Se entiende por "forma generalizada" aquella en que el proceso cursa con manifestaciones respiratorias y renales, aparte de que pueda haber otros órganos y sistemas afectados por la enfermedad. Es la forma clásica, según las descripciones de WEGENER (3) (178) y KLINGER (18). Y por "forma limitada", según el concepto de CARRINGTON y LIEBOW (19), la que cursa con síntomas respiratorios dominantes y a veces con otras manifestaciones a nivel de otros aparatos, pero sin afectación renal. En esta "forma limitada", estudiada también por CASSAN y colaboradores (20), creemos que deben incluirse también los casos que, como el primero de nuestra serie, sólo muestren una sintomatología muy recortada a nivel de cualquier órgano o aparato que no sea el riñón, aunque no presente manifestaciones respiratorias, siempre que el estudio histológico sea concluyente y típico de granulomatosis de Wegener.

DIAGNOSTICO

Como en todas las angeitis que nos ocupan el diagnóstico debe realizarse siempre por el estudio anatomopatológico de las lesiones. Normalmente los estudios se realizan en biopsias cutáneas o renales, aunque, como es lógico, el estudio histológico de cualquier órgano afecto puede servir para establecer el diagnóstico correcto.

Puede sospecharse ya clínicamente la enfermedad cuando coexisten síntomas respiratorios de vías altas (sinusitis, etc.), y de vías bajas (hemoptisis, cavitaciones o nódulos múltiples) con manifestaciones de aparato urinario (hematuria, edema, insuficiencia renal).

Cuando falta la afectación renal, es decir en las "formas limitadas" de CARRINGTON y LIEBOW (19) (20) la sospecha diagnóstica de enfermedad de Wegener es mucho más difícil, ya que estos casos suelen orientarse como procesos infecciosos (por ejemplo, sinusitis con absceso pulmonar, granulomas tuberculosos o micóticos, etc.), o como enfermedades neoplásicas.

También pueden plantearse problemas de diagnóstico diferencial con otras angeitis (P. A. N., Churg-Strauss) que trataremos en otro capítulo.

Por último, hay casos que, incluso ante el examen histológico, se plantean dudas. Hay pacientes en los que se observan muy bien los granulomas, pero no se visualizan claramente en la pieza estudiada fenómenos definitivos de angeitis necrotizante, o al revés, la angeitis es muy manifiesta, pero no se comprueban los granulomas. En esos casos, como ocurrió en uno de los nuestros, una nueva biopsia puede aportar los datos que faltan para encajar el diagnóstico y, en definitiva, la conjunción de la clínica y la anatomía patológica suelen dar luz suficiente para aclarar el problema.

Más arduo es el diagnóstico cuando, como comentábamos al hablar de la anatomía patológica del pulmón en este proceso, aparece en la pieza examinada una infiltración linfo-reticular con elementos atípicos (20); aquí la duda entre linfoma y granulomatosis de Wegener puede ser muy difícil de despejar, sobre todo teniendo en cuenta que estos casos suelen ser sensibles al tratamiento radioterápico (208) (210). En estas circunstancias la valoración conjunta de los hallazgos clínicos y patológicos tiene importancia capital.

EVOLUCION, PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

Todos los autores coinciden en que la granulomatosis de Wegener suele llevar un curso rápido y que la mayoría de los enfermos fallecen en el curso de unos meses a uno o dos años (11) (48) (160).

No obstante es preciso resaltar que la evolución es mucho más rápida y el pronóstico mucho peor en los enfermos que padecen la forma generalizada que en los que tienen la forma limitada del proceso.

En efecto, todos los enfermos recogidos por WALTON (180) seis de siete enfermos publicados por GODMAN y CHURG (179) y los dos de TUHY (181) habían fallecido, mientras que de los 16 casos correspondientes a la "forma limitada" estudiados por CARRINGTON y LIEBOW (19) sólo habían fallecido ocho, es decir, el 50 por 100; igualmente sólo dos enfermos de los cuatro vistos por CASSAN y colaboradores (20) habían fallecido. Además hay que tener en cuenta que algunos de estos pacientes con "forma limitada" llevaban varios años de evolución en una situación clínica excelente.

Las causas de fallecimiento en esta enfermedad son fundamentalmente tres: cardíaca, respiratoria y, sobre todo, renal (48) (160). Pero no deben olvidarse tampoco las complicaciones cerebrales (199), y los cuadros de sepsis (160) que pueden verse favorecidos por el tratamiento de fondo de la enfermedad. También el fallecimiento sobreviene a veces por shock irreversible a consecuencia de una hemorragia pulmonar (19)

o digestiva. Por último un cuadro de “coagulación intravascular diseminada” puede, al igual que en la Panarteritis nodosa y otras angitis (211), complicar notablemente la evolución e incluso ser el evento final de la enfermedad.

De los tres enfermos que hemos recogido, sólo uno, el que tenía un “forma limitada” de enfermedad de Wegener mejoró espectacularmente con el tratamiento y fue dado de alta en excelente situación, desconociendo su evolución posterior por no haber vuelto a revisión.

Los otros dos fallecieron. Ambos tenían una insuficiencia renal que fue progresando y, como señalábamos al hablar de la clínica, llevó a la muerte a uno de ellos. El otro caso falleció de una micosis generalizada; su cuadro de insuficiencia renal se estaba controlando con depuración extrarrenal.

En cuanto al tratamiento no se obtuvieron resultados apreciables hasta que se inició el empleo de los corticosteroides.

Vamos a tratar de analizar los beneficios e inconvenientes de la terapéutica esteroidea en la enfermedad de Wegener.

Como uno de los datos más importantes de la granulomatosis de Wegener en su forma clásica es la insuficiencia renal y, dado que los esteroides, por su conocido efecto catabólico, suelen empeorar precisamente la función renal en aquellos pacientes que basalmente ya la tienen disminuida, es lógico deducir que, en muchas ocasiones, no se obtendrán resultados demasiado satisfactorios. Resumiendo los resultados de diversos autores, FRED y colaboradores (199) concluyen que se obtuvieron resultados positivos, aunque parciales, con el tratamiento en la mayoría de los pacientes, siendo las manifestaciones renales las menos favorecidas, como era de esperar.

Dado que la “forma limitada” carece, por definición, de afectación renal (19) (20) y teniendo en cuenta, además, que de por sí es una variedad más benigna no es extraño que en ella los esteroides logren un éxito terapéutico mayor y, sobre todo, más prolongado.

No obstante, uno de los inconvenientes de la terapéutica esteroidea es la exacerbación de la enfermedad al suspender la administración de los mismos (199) (212). Por eso se debe mantener siempre un tratamiento con esteroides, aunque con la menor dosis posible, con el fin de evitar los “rebotes” de la enfermedad.

Por otra parte, en la actualidad, al existir más facilidades para el empleo continuado de los métodos de depuración extrarrenal, hay menos riesgos de llevar a los pacientes tratados con esteroides, a una insuficiencia renal terminal, y combinando ambos tratamientos se consiguen mejores resultados a largo plazo.

Otro problema de los esteroides es que facilitan la aparición de infecciones de diverso tipo. Una enferma de nuestra casuística falleció de una micosis generalizada des-

pués de mantenerse durante ocho meses en situación aceptable con un tratamiento combinado de esteroides y diálisis.

Sobre otros inconvenientes de la terapéutica esteroidea (facilitación de ulcus, osteoporosis, etc.), no hablaremos aquí, ya que han sido comentados previamente. Tampoco insistiremos sobre las dosis y forma de aplicación de los mismos, por idéntico motivo.

En resumen, si el promedio de supervivencia de los enfermos con forma generalizada de enfermedad de Wegener tratados con esteroides viene a ser de doce meses y medio (213), la mayoría de los de forma limitada también sometidos a terapéutica esteroidea llevaban más de dos años en buena situación (19) (20).

Es preciso señalar que, algunos pacientes portadores de esta "forma limitada", remitieron sin tratamiento esteroideo y luego se mantuvieron así varios años (20) (214).

Pero además del tratamiento esteroideo se están obteniendo en los últimos años buenos resultados con citostáticos e inmunosupresores.

En este sentido se ha empleado diversos preparados. Quizá uno de los primeros que se utilizó fue el clorambucil (Leukeran), por Mc ILLVANE (207), y luego se han publicado buenos resultados con mostaza nitrogenada (213) Methotrexate (216), azathioprina (Imuran) (217) y ciclofosfamida (187) (188).

Estos medicamentos pueden utilizarse solos o combinados con esteroides (218), tanto en la forma limitada como en la generalizada de la enfermedad, manteniéndose clínicamente bien en algunos casos hasta más de tres años e incluso pudiendo suspender el tratamiento sin aparecer manifestaciones de recurrencia de la enfermedad (188).

Los efectos secundarios de los citostáticos fueron una discreta leucopenia y cierto déficit en la respuesta inmunológica de los pacientes (187).

También, y como ya comentamos previamente, pudo verse una normalización de los niveles de inmunoglobulinas, en los enfermos en que se encontraban basalmente elevadas, después de ser sometidos a la terapéutica con citostáticos (187).

Estos productos, utilizados bajo un control médico cuidadoso con el fin de prevenir la aparición de leucopenia intensa o de aplasia medular a consecuencia de una dosis incontrolada de los mismos, han abierto un nuevo horizonte terapéutico en la granulomatosis de Wegener.

Por último, aquellos pacientes cuyo proceso se haya podido controlar clínicamente con esteroides o inmunosupresores, pero que hayan quedado con una insuficiencia muy acusada, se pueden beneficiar con un trasplante renal, como se ha comunicado recientemente (339).

IV.—ANGEITIS ALERGICAS

ANGEITIS ALERGICAS

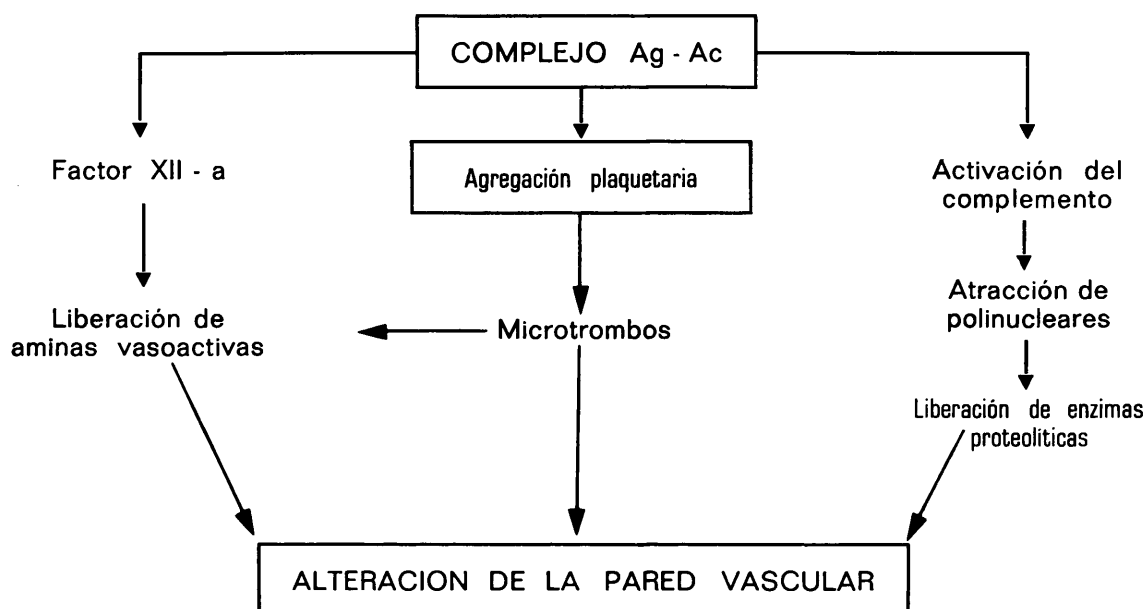
Concepto.—Incluimos en este capítulo aquellos procesos en los que existe una clara evidencia de un mecanismo de hipersensibilidad en el desencadenamiento de la enfermedad, pudiéndose establecer en la mayoría de los casos, casi con toda seguridad, cuál es el agente causal. Excluimos de este grupo a la angeitis “alérgica” granulomatosa o enfermedad de Churg-Strauss, que ha sido estudiada en un apartado previo y que muestra unas lesiones histológicas claramente diferenciables del resto de las angeitis alérgicas.

Aspectos etiopatogénicos.—El agente etiológico es muy variado. En muchas ocasiones es de naturaleza infecciosa, viral (219) o bacteriana (7) (15) y, sobre todo, estreptocócica (15), lo que sugiere que estén implicados en el desencadenamiento del proceso antígenos microbianos. Pero a su lado, y cada vez con una importancia mayor, hay que reseñar los productos químicos (medicamentos, drogas, etc.), que por contacto, administración oral o parenteral dan lugar a la puesta en marcha de la enfermedad. Desde las sulfamidas (220) (221), hasta los corticoides (222), pasando por diversos antibióticos, como la penicilina, tetraciclinas y cloranfenicol (7) (15), antitiroideos de síntesis (223), arsenicales (72), fenilbutazona, iproniazida (7), quinidina (15), drogas (metamfetamina, heroína, LSD) (74) y citostáticos, como el busulfán o la bleomicina (224) entre otros, han sido relacionados con la aparición de angeitis.

El mecanismo por el cual esos agentes etiológicos producen las lesiones vasculares se explica a la luz de los conocimientos actuales (15) (85) (225) de la siguiente manera:

El agente etiológico, actuando como “antígeno” condiciona la aparición de un “anticuerpo” con el que se une formándose así un “complejo antígeno-anticuerpo” circulante que se deposita en las paredes vasculares, sobre todo cerca de las fibras elásticas fijándose a consecuencia de ello el complemento, cuya activación atrae a los leucocitos polimorfonucleares que invaden la pared vascular y, posteriormente, liberan enzimas proteolíticas a partir de sus gránulos citoplásmicos, los cuales destruyen las fibras elásticas y alteran así la estructura de los vasos. Por otro lado, la activación del complemento da lugar también a la liberación de histamina y, además, en conjunción con los inmunocomplejos favorece la agregación plaquetaria que, a su vez, condiciona la forma-

ción de microtrombos y la liberación de aminas vasoactivas. Por último, los inmunocomplejos activan el factor Hageman, el cual, como es sabido, tiene un papel en la liberación de quininas, como se explica en el cuadro que, modificado de ROITT (225), exponemos a continuación:



Dentro de las angeitis alérgicas no granulomatosas estudiaremos al lado de la angeitis de Zeek, prototipo de las afecciones vasculares por hipersensibilidad, otras entidades que no llevan por lo general una evolución fatal. Son las angeitis alérgicas cutáneas, en las que sólo se afectan los vasos de la piel; las angeitis cutáneo-viscerales, que muestran también lesiones a nivel de diferentes órganos y sistemas y, por último, también incluimos aquí la púrpura de Schönlein-Henoch que, como decíamos en el capítulo de Introducción y Clasificación, si bien sus lesiones anatomopatológicas no son tan intensas como en otras angeitis, ya que sólo raramente exhiben fenómenos de auténtica necrosis fibrinoide (12), no cabe duda que tienen una estrechísima vinculación etiopatogénica con el resto de las angeitis alérgicas (13) (16) y hasta ha llegado a ser considerada como una "forma menor" de la angeitis de Zeek (15), que afecta fundamentalmente a arteriolas y capilares.

A) ANGEITIS DE ZEEK

A) ANGEITIS DE ZEEK

Definición.—Es una enfermedad producida por un mecanismo de hipersensibilidad en la que se origina una afectación vascular necrotizante difusa que alcanza a órganos vitales, suele evolucionar en un solo brote y tiene un pronóstico fatal.

Historia.—Los trabajos de Zeek y colaboradores (5) (6) (79) (226) permitieron entre los años 1948 y 1953 desligar de la Panarteritis nodosa algunos casos que presentaban unas características clínicas e histológicas especiales.

Prácticamente en todos existía el antecedente de toma de algún medicamento y poco tiempo después se desarrollaba todo el cuadro clínico, que terminaba con el fallecimiento del enfermo que, además, en la necropsia evidenciaban unas lesiones vasculares parecidas a las de la Panarteritis nodosa, pero con claros rasgos diferenciales.

Puede decirse que muchos casos publicados previamente como Panarteritis nodosa, como los de MONCKEBERG y OPHÜLS (2) y otros que se relacionaron con la administración de diversos medicamentos (yodo, sulfamidas, antibióticos, arsenicales, etc.) (68) (69) (70) (72) (73), correspondían en realidad a angeitis de Zeek.

CUADRO CLINICO

Coexisten manifestaciones a nivel de diversos aparatos y sistemas, como en otras angeitis.

Suele existir fiebre y fenómenos cutáneos con urticaria o exantema (6) (12), púrpura, maculopapulas o incluso vasículas (6), siendo muy infrecuentes la aparición de nódulos subcutáneos.

Además puede haber manifestaciones articulares en forma de artralgias o artritis, si bien suelen ser raras (6).

Tampoco es frecuente para KNOWLES, ZEEK y BLANKERNHORN (6) la aparición de síntomas gastrointestinales y de neuropatía periférica; sin embargo, otros autores, como O'DUFFY y colaboradores (227), encontraron manifestaciones neurológicas y digestivas en más de la mitad de sus casos. Pero los síntomas más importantes se centran sobre aparato respiratorio, corazón y riñones.

A nivel pulmonar es muy frecuente la aparición de disnea, con roncus y sibilancias y a veces crisis asmáticas, como en la enfermedad de Churg-Strauss, e infiltrados pulmonares (12) (15), mostrando imágenes radiológicas de condensaciones o de edema pulmonar (6); oliguria, hematuria, edemas y signos de insuficiencia renal severa son las manifestaciones renales más usuales en esta enfermedad, y en un gran número de casos la causa del fallecimiento es la insuficiencia renal (6) (12).

Por último, a nivel cardíaco, la angeitis de Zeek cursa con insuficiencia cardíaca congestiva que suele aparecer al final del proceso y se debe en la mayoría de los casos a pequeños infartos múltiples de miocardio (6).

Los hemogramas muestran aumento de velocidad de sedimentación y leucocitosis, la eosinofilia es poco frecuente; según KNOWLES (6), apareció sólo en un solo caso, y muy al final, dos días antes de su fallecimiento.

Déside el punto de vista histológico es importante señalar que las lesiones se localizan generalmente en arterias de pequeño calibre, arteriolas y vénulas, estando indemnes las zonas de bifurcación vascular y las arterias de mediano calibre (226).

La necrosis fibrinoide comienza a nivel subendotelial y de ahí se extiende al resto de la pared (12); se acompaña de una infiltración parietal y perivascular de polimorfonucleares eosinófilos y neutrófilos y todas las lesiones se encuentran en la misma fase, sin observarse nunca lesiones crónicas ni granulomas parietales o extravasculares (6) (12) (226), aunque excepcionalmente puede haber algún granuloma en la pared de los vasos (11).

A nivel pulmonar es muy frecuente la presencia de angeitis necrotizada difusa (6) (226) y, al mismo tiempo, también pueden verse fenómenos de alveolitis necrosante (9).

En los riñones existe, además de las lesiones vasculares, una glomerulonefritis necrótica difusa (6) (11) (226) en el 90 por 100 de los casos, siendo más raro que aparezcan infartos renales (6) (226).

El tracto digestivo suele estar indemne, pero en el hígado se observan usualmente lesiones de angeitis (6) (226), al igual que en las arterias foliculares del bazo, afectadas en el 70 por 100 de los casos (6).

DIAGNOSTICO

La historia clínica, con el antecedente de ingestión previa de medicamentos o productos químicos que actuaron como desencadenantes del brote, hace sospechar en esta enfermedad. Como es lógico, el diagnóstico definitivo lo dará el estudio histológico.

En cuanto al diagnóstico diferencial, se plantea fundamentalmente con otras anginitis y se estudiará en otro capítulo.

EVOLUCION Y PRONOSTICO

Es típico que curse en un solo brote único y tenga un pronóstico fatal al que conduce en pocos días o semanas la afectación renal o cardíaca (11).

TRATAMIENTO

Se ha intentado con dosis elevadas de corticosteroides, pero siempre sin resultados favorables, en gran parte porque agravan la intensa insuficiencia renal de los enfermos. El empleo de los métodos de depuración extrarrenal puede ser útil en el sentido de que, como ya comentamos en situaciones similares al hablar de otras anginitis, podremos utilizar un tratamiento esteroideo sin miedo a un aumento de los niveles de urea, aunque de todos modos las notables lesiones cardíacas, que suelen coexistir en estos pacientes, pueden condicionar una evolución desfavorable de este proceso.

B) PURPURA DE SCHONLEIN-HENOCH

B) PURPURA DE SCHONLEIN-HENOC

Definición.—Es una arteriocaliparitis alérgica que se caracteriza por la conjunción de un rash purpúrico con artralgias, dolor abdominal y frecuentemente hematurias y otros síntomas renales. Aparece sobre todo en edad infantil y juvenil, salvo en los casos en que aparece una insuficiencia renal, suele llevar una buena evolución.

Sinonimia.—“Peliosis rheumática” (SCHONLEIN) (228). Púrpura reumática. Púrpura anafilactoide, púrpura vascular aguda.

Historia.—Aunque la primera reseña de este síndrome se debe a HEBERDEN, en 1802, o a WILLAM, en 1808 (29) (13), no cabe duda que fue SCHONLEIN (228), en 1837, quien hizo la primera descripción detallada del proceso, que fue completada por HENOC (230), quien, en 1868, añadió al síndrome la sintomatología dolorosa abdominal, conociéndose desde entonces como púrpura o síndrome de Schönlein-Henoch.

Ya el mismo HENOC, y posteriormente otros autores, como OSLER, hicieron hincapié en la importancia de la afectación renal que en las últimas décadas, con la práctica de biopsias renales, ha podido ser estudiada mejor y se ha convertido en la llave del pronóstico de la enfermedad (231) (232) (233).

Frecuencia, edad y sexo.—Es un síndrome bastante frecuente en la infancia y hay casuísticas que superan con creces el centenar de pacientes (232) (234) (235). Sin embargo, en los adultos suele aparecer con relativa rareza hasta el punto que sumando casos diagnosticados durante quince años en varios hospitales de Estados Unidos sólo lograron un total de 14 (236).

Hemos estudiado 16 enfermos con síndrome de Schönlein-Henoch, pero hemos rechazado al menos otros tantos por carecer de estudios anatomopatológicos apropiados.

En cuanto a la edad, cinco enfermos, el 31,25 por 100, tenían menos de seis años; cuatro, el 25 por 100, se encontraban entre los seis y dieciséis años; sólo observamos cinco casos que tenían entre dieciséis y treinta años y, por último, dos pacientes tenían en el momento del brote más de treinta años de edad. Es decir, más del 56 por 100 de nuestros enfermos tenían menos de dieciséis años, lo que concuerda con los datos de otros autores.

En cuanto al sexo, suele haber cierto predominio masculino (15), aunque en nuestra casuística ocho pacientes pertenecían al sexo masculino y otros ocho eran hembras.

Etiopatogenia.—Los mecanismos patogénicos son los ya indicados como actualmente válidos en las anginitis alérgicas. Vamos a hacer algunas precisiones sobre los aspectos etiológicos de la misma.

Es clásico considerar como uno de los factores etiológicos más importantes a la infección estreptocócica, aunque ya desde hace algunos años ciertos autores han visto que no hay una evidencia clara de que los estreptococos beta-hemolíticos sean, como en la fiebre reumática o en la glomerulonefritis aguda, la causa de un gran número de casos con púrpura de Schönlein-Henoch (237).

Sin embargo, no es infrecuente comprobar que en muchos de estos pacientes suele existir el antecedente de una infección faringoamigdalara. En ese sentido, hemos de decir que en trece de nuestros dieciséis casos, o sea en el 81,25 por 100, hubo infección previa de vías respiratorias y en siete de ellos los niveles séricos de antiestreptolisina O estaban elevados.

No cabe duda de que estos hechos apoyan la etiología infecciosa, y en particular estreptocócica, del síndrome que nos ocupa. No debe olvidarse, sin embargo, que en un cierto número de niños sanos se observan niveles elevados de antiestreptolisina O, lo que resta indudable valor a la positividad de esta prueba para aseverar la etiología estreptocócica del proceso (238).

También se ha implicado el bacilo tuberculoso, a través de una alergia tuberculínica (229), alergia a ciertos alimentos como leche o huevos (239), picaduras de insectos (238), o a diversos medicamentos, como penicilina, fenilbutazona (7), según señalábamos en la etiopatogenia general de las anginitis alérgicas. Asimismo se han visto casos tras vacunación de viruela (240).

En dos de nuestros pacientes cabe señalar que una sensibilización medicamentosa, a estreptomina en uno y a ácido acetilsalicílico en otro, fue con toda verosimilitud el factor etiológico de la enfermedad.

CUADRO CLINICO

a) **Fiebre.**—Sólo ocho casos presentaron elevación térmica, y de ellos, únicamente en tres, el 18,75 por 100 del total, la fiebre fue superior a 38°. El hecho de que no exista ni fiebre ni febrícula en el 50 por 100 de los enfermos concuerda con los resultados de

otros autores (236) (241) que sitúan la incidencia de fiebre entre un 30 y un 50 por 100 de los pacientes.

b) **Manifestaciones cutáneas.**—Suele iniciarse con una erupción urticarial que rápidamente se hace petequial (232) y en ocasiones se observa una erupción máculo-papulosa o auténticas equimosis. Su localización preferente es en las extremidades inferiores a nivel sobre todo de las superficies extensoras de rodillas y pies y también en las nalgas y en los codos, siendo más raro que aparezcan en tronco, cara y mucosas (242).

Las lesiones cutáneas aparecen prácticamente en la totalidad de los pacientes y en muchos de ellos es el primer síntoma de la enfermedad (15), si bien en los niños pueden aparecer tardíamente, yendo precedidas por una sintomatología variable (232) (242) que plantea, a veces, problemas de diagnóstico diferencial.

Dentro de nuestra casuística, los 16 enfermos presentaron síntomas cutáneos, de los que en 10, el 62,50 por 100, aparecieron petequias; en cinco, máculas; máculo-pápulas en tres. Y en un caso solamente hubo equimosis, lesiones ampollosas o lesiones necróticas, que son por lo general muy raras (242).

En un porcentaje variable, del 15 al 50 por 100 de los pacientes (241) (242) aparece edema angioneurótico localizado en manos, pies, labios o cuero cabelludo. No hemos observado ningún caso en nuestros enfermos.

c) **Afectación digestiva.**—Es muy frecuente, ya que aparece aproximadamente del 50 al 80 por 100 de los casos (236) (241). Nosotros la hemos visto en 12 pacientes, lo que representa un 75 por 100 del total.

En los niños puede ser la primera manifestación de la enfermedad, en forma de dolor abdominal de tipo cólico (243), que puede confundirse con otras enfermedades propiamente digestivas (232).

Además del dolor, en más del 40 por 100 de los enfermos aparecen hemorragias digestivas en forma de melena en la mayoría de los casos (241) (242), con test de hemorragias ocultas en heces positivo; menos frecuentes son las hematemesis.

Hemos objetivado seis enfermos que presentaron melena y uno que tuvo hematemesis, dentro de nuestra casuística. También vimos un paciente con vómitos alimenticios, pero sin evidencia de hemorragia.

Lo más grave dentro de la afectación del aparato digestivo es que surja un cuadro de abdomen agudo por intususcepción intestinal producida por la aparición de un edema o hemorragia netamente localizados en un asa intestinal (243) que disminuye su motilidad y favorece su invaginación en segmentos adyacentes, los cuales, por no estar edematizados, tienen motilidad normal (244); estos cuadros de invaginación son muy poco frecuentes en los adultos (245). Nosotros no hemos objetivado ningún caso de invaginación intestinal en nuestros enfermos. Mucho más raro es que el abdomen agudo se deba a una perforación intestinal (246).

d) **Aparato locomotor.**—Otro de los síntomas fundamentales del síndrome de Schönlein-Henoch es la afectación articular. Se presenta en más del 65 por 100 de los casos (241) (246) y en algunas series la totalidad de los enfermos presentaron manifestaciones articulares (236).

De nuestros 16 pacientes, hubo nueve, es decir el 56,25 por 100, que tuvieron artropía, cifra algo inferior a la de otros autores.

En siete de nuestros casos había poliartralgias, y sólo en dos, auténtica poliartritis.

La localización más frecuente de los síntomas articulares es a nivel de los tobillos, en seis casos, y rodillas, en cinco, lo que coincide con otros autores (237) (246); tres enfermos tenían síntomas en los codos, y dos, en las muñecas; no observamos ningún paciente con monoartritis que se ve, aunque raramente (246). En todos los casos, como es habitual en esta enfermedad, cedieron en pocos días o semanas sin dejar secuelas, aunque en un enfermo reaparecieron las molestias articulares al recidivar la enfermedad.

e) **Manifestaciones renales.**—Actualmente los síntomas renales se consideran como parte integrante del síndrome (229) (247). De todos modos, ya el propio HENOCK (230) y luego OSLER (248) habían llamado ya la atención sobre la importancia de la afectación renal en la "púrpura anafilactoide".

Sin embargo, es muy variable el porcentaje de los síntomas renales, según los diferentes autores, pues según las series oscila desde el 20 al 65 por 100 de los casos (232) (234) (237) (241), si bien hay cifras extremas del 12 por 100 en la casuística de ROBERTS (235) y del 100 por 100 en la de BALLARD (236).

Estas diferencias se deben, por un lado a que no se aplicaran los mismos parámetros en la selección de los casos o a que, como en los casos de BALLARD (236), se escogieran intencionadamente aquellos que presentaban afectación renal. Lo usual es que alrededor del 50 por 100 de los casos exhiban en un momento u otro de su evolución signos o síntomas derivados del aparato urinario.

Del mismo modo, entre nuestros enfermos, si consideramos sólo los datos obtenidos de la historia y la exploración física, sólo tenemos ocho pacientes, el 50 por 100, con sintomatología renal, de los que siete presentaron hematuria; también en siete de ellos hubo edemas, y en uno, oliguria.

Sin embargo, con los datos analíticos en la mano, 14 enfermos tenían alteraciones en las exploraciones complementarias practicadas, lo que da un porcentaje del 87,50 por 100.

Lo más frecuente es que aparezca hematuria, que comprobamos en 14 casos, de los que en ocho fue macroscópica y en los seis restantes sólo microscópica.

La proteinuria es el segundo signo en orden de frecuencia (246) y nosotros la vimos en doce casos, siendo marcada en cinco y sólo discreta en los otros siete.

En diez enfermos comprobamos la presencia de leucocituria y en nueve cilindruria.

Todos estos signos y síntomas se deben en la mayoría de los casos a una glomerulonefritis focal (como veremos al hablar de la Anatomía Patológica) con función renal normal. Hemos comprobado insuficiencia renal tan sólo en cuatro enfermos, es decir, en el 25 por 100, siendo discreta en tres de ellos y sólo en uno marcada.

Otros autores (231) (241) consideran que la insuficiencia renal es más frecuente, superior al 30 por 100 de los pacientes con sintomatología urinaria.

El síndrome nefrótico aparece entre un 10 y un 25 por 100 de los casos (241). Aunque hemos visto 12 enfermos con proteinuria y ocho con edemas discretos o moderados, sólo hemos visto tres que cumplían los requisitos mínimos de edemas, proteinuria e hipoalbuminemia para ser considerados como portadores de un síndrome nefrótico.

f) **Otras manifestaciones clínicas.**—A nivel cardiovascular es poco frecuente la existencia de trastornos importantes; no obstante, en los adultos pueden apreciarse diversas alteraciones aproximadamente en el 40 por 100 de los pacientes (236), como arritmias, anomalías en la conducción y en la repolarización ventricular, cardiomegalia, y muy ocasionalmente, insuficiencia cardíaca y pericarditis (246).

Menos frecuente es la hipertensión arterial, que en los adultos, según BALLARD (236), aparece en un 20 por 100 de los casos, pero que otros consideran (241) como uno de los síntomas que surgen sólo ocasionalmente y, por lo general, de forma transitoria (231). Es siempre una hipertensión de causa renal, y cuando en vez de ceder pronto se mantiene de una manera prolongada, hay que pensar en la existencia de una afectación renal difusa, como en el único de nuestros enfermos que presentó este síntoma, en el cual comprobamos una insuficiencia renal marcada, con Ccr de 24 ml/min., por una glomerulonefritis mesangial.

En muy raras ocasiones, como consecuencia de la hipertensión y otras veces por vasculitis de los vasos cerebrales surgen cuadros convulsivos, hemorragias subaracnoideas, retinianas e ictus transitorios, incluso en los niños (249).

DATOS DE LABORATORIO

a) **Hematología.**—El hallazgo patológico más frecuente que hemos encontrado ha sido la elevación de la velocidad de sedimentación, que era discreta en siete enfermos, el 43,75 por 100, moderada en tres y marcada en dos pacientes. Sólo en cuatro casos,

lo que supone el 25 por 100 del total, la velocidad de sedimentación fue normal; este dato es concordante con el de otros autores (246).

Sin embargo, la leucocitosis con neutrofilia moderadas que suele observarse (241) (246), sólo la vimos en dos casos y en otros dos casos comprobamos ligera eosinofilia.

En tres ocasiones apareció una anemia poco importante, y casi siempre en relación con melenas, lo que representa un porcentaje de 18,75, inferior a la de VILLAMOR (241), para quien más del 50 por 100 de los enfermos con púrpura de Schönlein-Henoch cursan con anemia.

También hemos encontrado algunas diferencias en cuanto a las cifras de plaquetas con el autor citado. Mientras que en los 12 enfermos de nuestra casuística en que se hicieron recuentos plaquetarios éstos arrojaron valores normales, VILLAMOR observó que en más del 50 por 100 de sus pacientes existía trombocitosis.

Creemos que la aparición de trombocitosis en el síndrome de Schönlein-Henoch está producido como consecuencia de las hemorragias tan frecuentes en este proceso.

En muy pocos casos se puede apreciar trombopenia, que quizás esté en relación con fenómenos de coagulación intravascular (250), pero que en algunas veces es de causa desconocida (236).

b) **Complemento.**—La determinación del complemento (C'3) fue normal en tres ocasiones que se investigó. Al igual que en la P. A. N., el complemento, en la nefropatía de la púrpura anafilactoide, suele ser normal (256).

c) **Proteinograma.**—La hipoalbuminemia en general, aunque no siempre como consecuencia de la existencia de un síndrome nefrótico (251), es uno de los datos patológicos más significativos dentro de esta enfermedad.

En cuatro pacientes, de 15 estudiados, objetivamos hipoalbuminemia. Del mismo modo observamos dos casos con aumento de alfa-2-globulina, tres con hiperbetaglobulinemia y otros tres con cifras bajas de gammaglobulina.

Y, por último, en cuatro pacientes vimos hipergammaglobulinemia, como también ha sido comprobado por otros autores (246) (252).

En los enfermos que cursan con hipoproteinemia sin acompañarse de proteinuria se ha especulado con la posibilidad de que exista una "enteropatía pierde-proteínas" (251), pero este hecho no está totalmente comprobado (241).

d) **Niveles de antistreptolisina O.**—Hemos encontrado siete enfermos con cifras elevadas de ASLO, entre 15, a los que se estudió.

Ya hemos comentado al hablar de la etiopatogenia el relativo valor de la elevación de las cifras de antistreptolisina O en estos enfermos, por lo que no insistiremos más sobre este tema.

Tampoco estudiaremos aquí los análisis relacionados con la función renal que han sido expuestos en el apartado correspondiente a la clínica.

ANATOMIA PATOLOGICA

Al tratar de las lesiones histológicas de la púrpura de Schönlein-Henoch dividiremos la exposición en dos apartados; en el primero expondremos las alteraciones vasculares en general, y el segundo lo dedicaremos a la afectación renal y, más concretamente, glomerular.

a) **Lesiones vasculares.**—Son por lo general lesiones agudas que afectan a arteriolas, capilares y pequeñas venas y que, no pueden diferenciarse de otras angeitis alérgicas, recordando las alteraciones histológicas de las angeitis de Zeek, aunque en un tono menor.

Existe una infiltración celular perivascular fundamentalmente de leucocitos polimorfonucleares, y algunos monocitos y cierto número de eosinófilos (figs. 57 y 58); en algunos casos se observan también eritrocitos (253).



FIG. 57.—Caso S. H.-7 (A. P. n.º 72B1451.—F. J. D.).
Biopsia de piel (H. E.).
Infiltrados inflamatorios de predominio perivascular.

En la pared vascular existe también marcada infiltración celular, con fenómenos de leucocitoclasia y edema mucoide. En la íntima se aprecia en algunas ocasiones depósitos de material fibrinoide P. A. S. positivo (16) (229), aunque usualmente de una manera parcial y segmentaria sin llegar en la mayoría de los casos a alcanzar la totalidad de la pared vascular. Suele conservarse la elástica interna y la luz de los vasos está frecuentemente estrechada (229) pudiendo, además, verse ocupada por trombos mixtos leucocito-plaquetarios (238).

El hecho de que no siempre se compruebe la existencia de necrosis fibrinoide ha planteado la disyuntiva de si se debe o no incluir a esta entidad dentro de las angeitis necrotizantes.

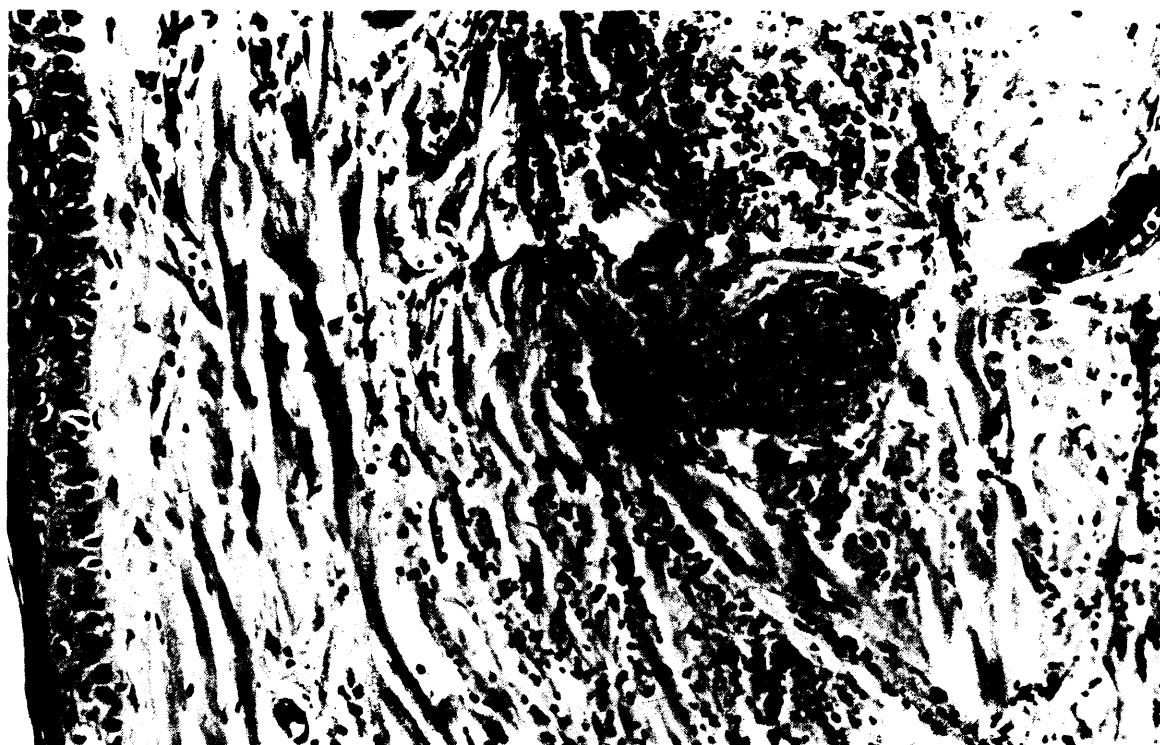


FIG. 58.—Caso S. H.-7 (A. P. n.º 72B1451.—F. J. D.).
Biopsia de piel (H. E.).
Detalle de la lesión anterior.

Por nuestra parte nos hemos decidido a incluirla dentro del grupo porque desde un punto de vista patogénico tiene una íntima relación con otras angeitis y fundamentalmente con la angeitis de Zeek, de la que hay quien la considera como una "forma menor" (15). La intensidad de las lesiones vasculares dependen en gran parte del grado de la reacción del agente etiológico sobre la pared vascular (7) y, por eso, no es extraño que existan diferencias histológicas, incluso notables, de unos casos a otros.

Además se plantean con harta frecuencia problemas de diagnóstico diferencial entre

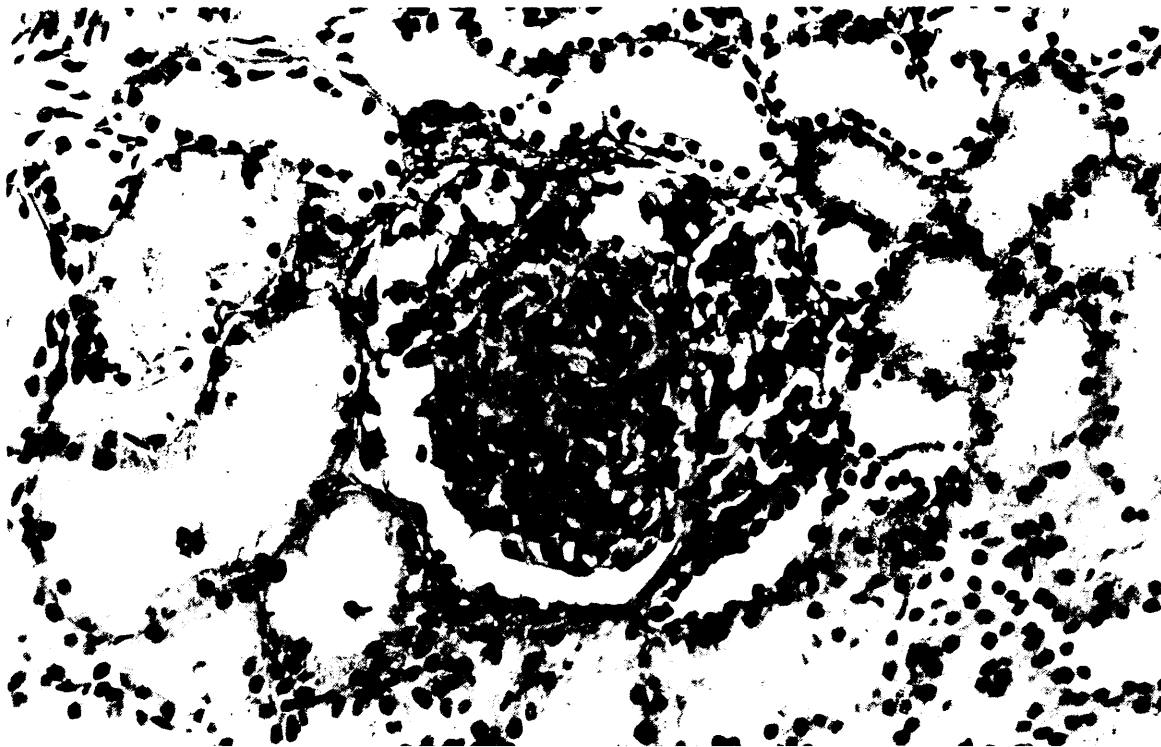


FIG. 59.—Caso S. H.-1 (A. P. n.º 28965.—F. J. D.).
Biopsia renal (H. E.).
Glomérulo con lesiones proliferativas intra y extracapilares, focales.

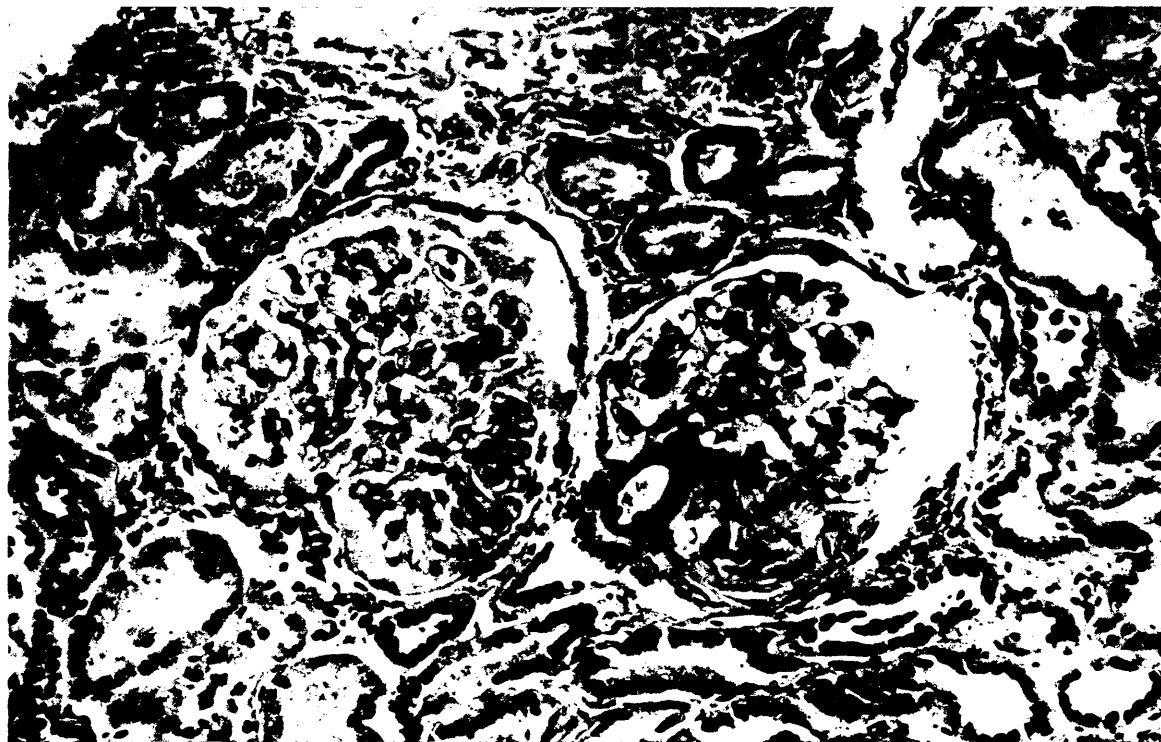


FIG. 60.—Caso S. H.-2 (A. P. n.º 71B4035.—F. J. D.).
Biopsia renal (H. E.).
Dos glomérulos, el de la izquierda ópticamente sin alteraciones significativas y el de la derecha con una lesión focal.

éste y otros procesos afines que obligan a conocer las diferencias y similitudes entre ellos.

Las lesiones vasculares se objetivan, además de en la dermis, en todos aquellos órganos y aparatos que se ven implicados en la enfermedad (tracto digestivo, articulaciones, etc.), y a nivel renal se localizan en las arterias interlobulillares y muy especialmente en las arteriolas aferentes (229) (254).

En dos casos de biopsia cutánea hemos comprobado infiltración celular vascular y

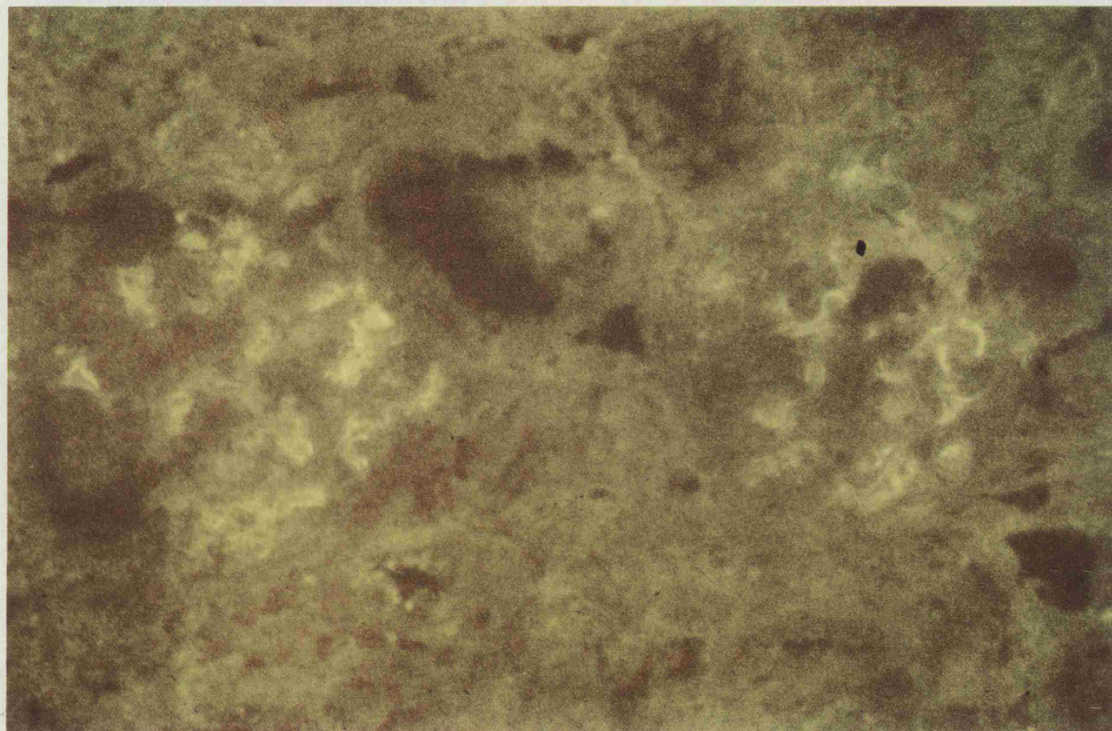


FIG. 61.—Caso S. H.-2 (A. P. n.º 71B4035.—F. J. D.).

Biopsia renal (Inmunofluorescencia).

Suero antifibrinógeno marcado con fluoresceína. Fijación de topografía mesangial de suero antifibrinógeno en dos ovillos glomerulares.

perivascular de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos con fenómenos de leucocitoclasia y extravasación hemática en ambos y, en uno de ellos, marcado edema parietal y trombos de fibrina que llegaban a obliterar casi totalmente la luz de los vasos.

Y en los vasos renales de 14 casos estudiados, observamos depósitos P. A. S. positivos a nivel de arteriolas y capilares en un enfermo y fibrosis arteriolar, probablemente residual, en otro.

Por último, con técnicas de inmunofluorescencia, comprobamos depósitos de C'3 en las paredes arteriolas en un caso de seis en los que se realizó este estudio.

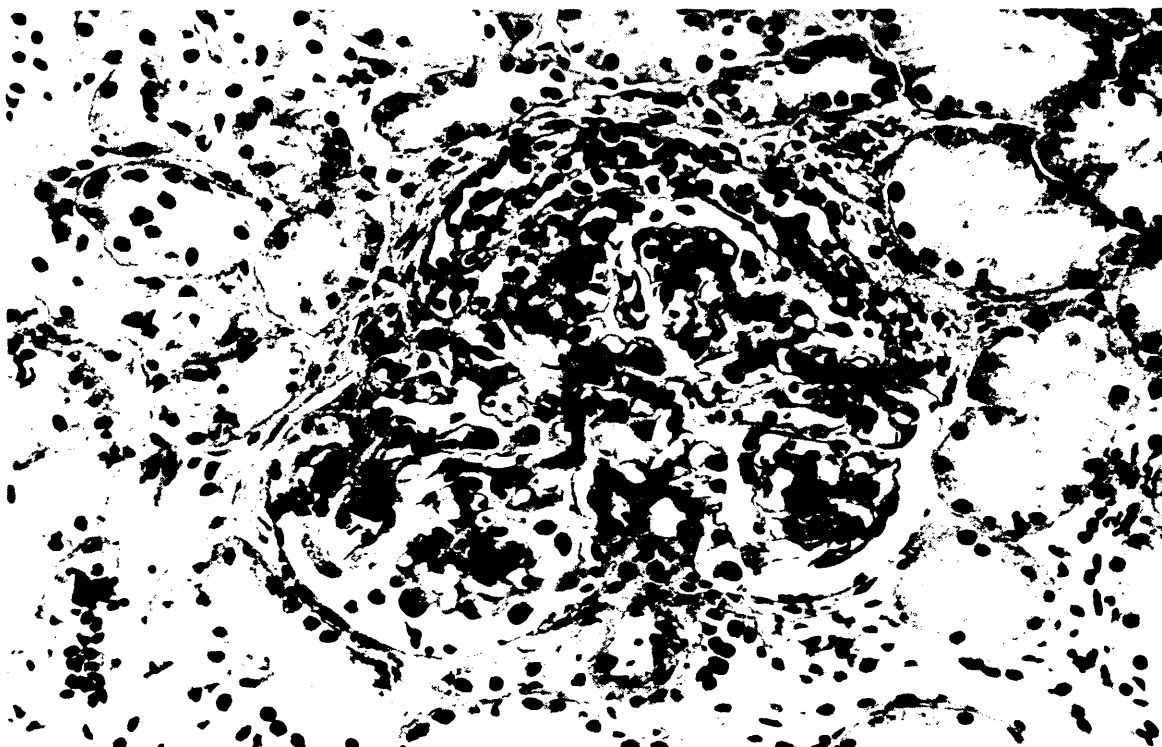


FIG. 62. Caso S. H.-3 (A. P. n.º 70B1325. F. J. D.).
Biopsia renal (H. E.).
Glomérulo con refuerzo mesangial difuso e hiperplasia epitelial.

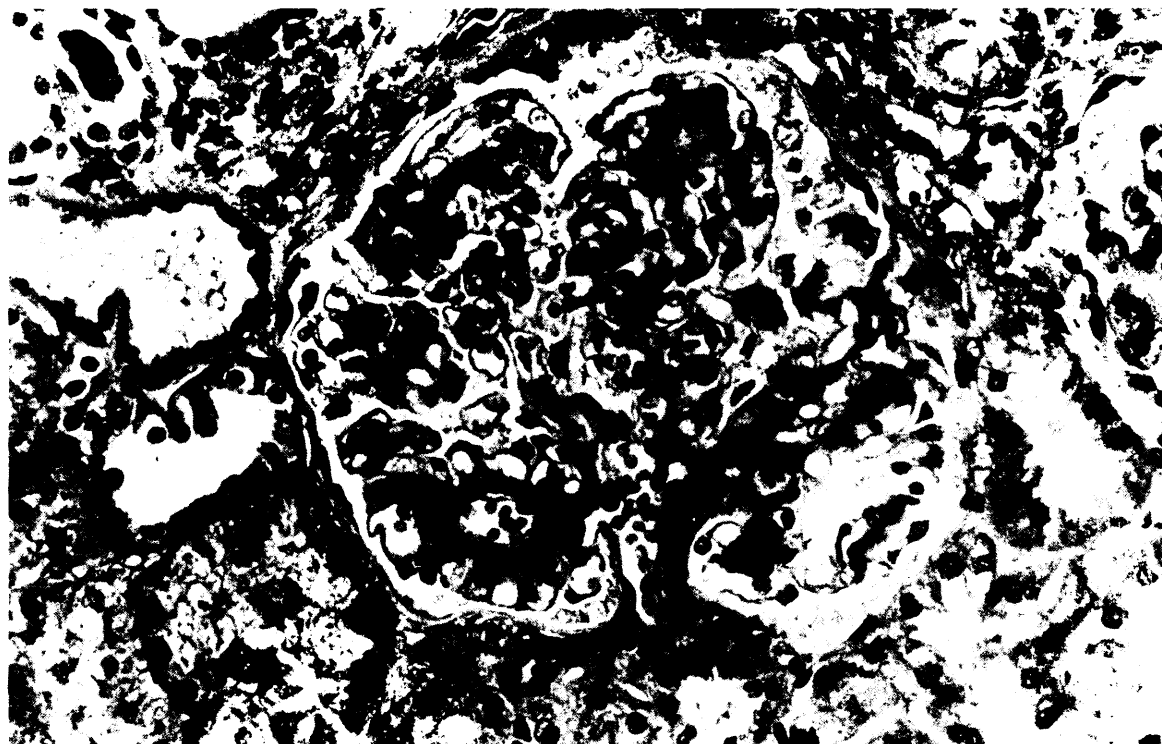


FIG. 63.—Caso S. H.-3 (A. P. n.º 72B4218.— F. J. D.).
Biopsia renal (H. E.).
A los dos años de la anterior. Glomérulo con refuerzo mesangial a expensas de matriz y células.

b) **Lesiones glomerulares.**—La afectación renal en la púrpura de Schönlein-Henoch tiene especial importancia porque, cuando se produce, la evolución del paciente depende en gran parte del camino que sigan las alteraciones anatómicas y funcionales del riñón (232) (233).

Además, mientras que en este proceso la vasculitis suele ceder en pocos días o semanas, las lesiones renales (fundamentalmente glomerulares), llevan una evolución histológica independientemente en muchos casos.

Por eso es conveniente al estudiar la anatomía patológica del riñón en la púrpura de Schönlein-Henoch establecer las relaciones anatomo-clínicas de la enfermedad.

En 11 enfermos de los 14 biopsiados en nuestra casuística observamos una imagen histológica de glomerulonefritis focal y local. (figs. 59 a 69).

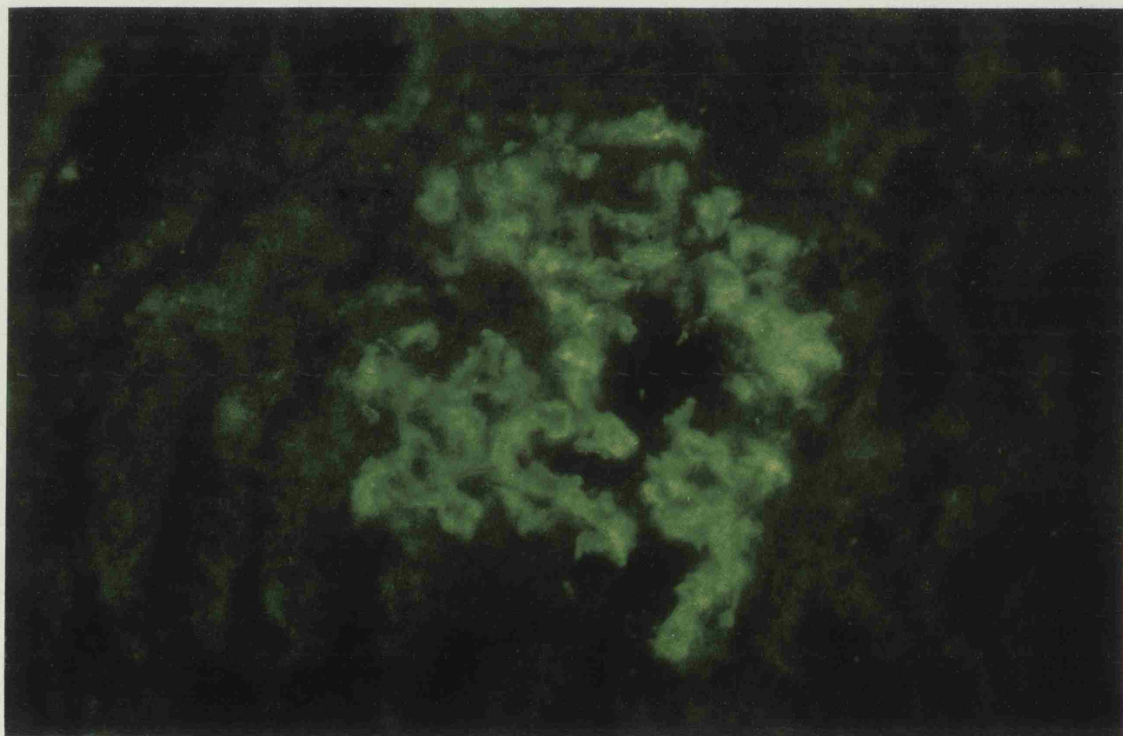


FIG. 64.—Caso S. H.-3 (A. P. n.º 72B4218.—F. J. D.).

Biopsia renal (Inmunofluorescencia).

Suero anti-Ig A marcado con fluoresceína. Mismo caso anterior. Abundante fijación de suero anti-Ig A a nivel de los ejes mesangiales.

Este tipo de glomerulonefritis es el que se aprecia con mayor frecuencia, según los diversos autores que han estudiado el problema (229) (231) (232) (241) tanto en niños como en adultos y coincide clínicamente con hematuria, proteinuria e incluso síndrome nefrótico, pero sin signos evidentes de insuficiencia renal.



FIG. 65.—Caso S. H.-3 (A. P. n.º 72B4218.—F. J. D.).

Biopsia renal (H. E.).

Ovillo glomerular con una lesión focal sinequante con la cápsula de Bowmann.

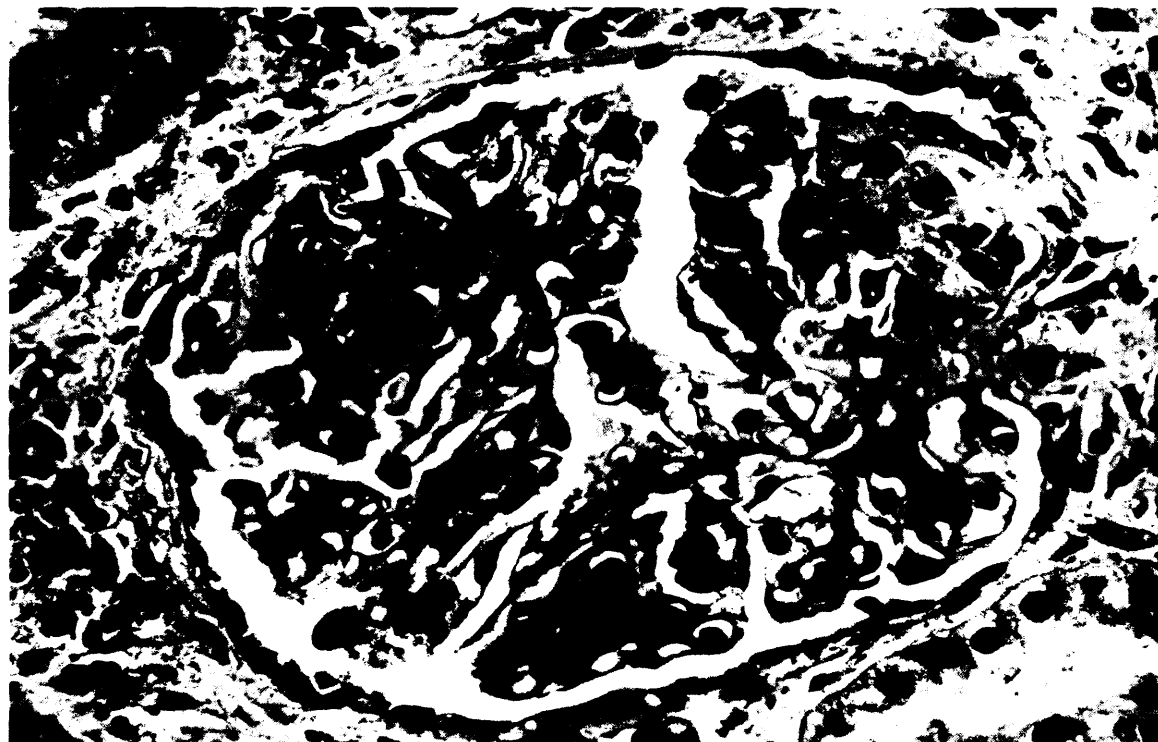


FIG. 66.—Caso S. H.-9 (A. P. n.º 73B2992.—F. J. D.).

Biopsia renal (H. E.).

Ovillo glomerular con lesiones focales.

En los glomérulos afectados se aprecia una proliferación endotelial localizada con adherencias de una pequeña zona del ovillo a la cápsula de Bowmann (fig. 65) y a veces fenómenos de necrosis o trombosis en los capilares del ovillo (fig. 68), con depósitos P. A. S. positivos (229) (231) (238).

En ocasiones, a nivel de los lugares donde se producen las sinequias con la cápsula de Bowmann puede comprobarse también una proliferación epitelial simulando pequeñas semilunas localizadas. La evolución histológica suele ser hacia la esclerosis localizada, quedando una pequeña área hialinizada. Cuando esto ocurre normalmente desaparecen las manifestaciones clínicas (proteinuria o hematuria) que presentaba inicialmente el paciente.

De nuestros 11 casos con glomerulonefritis focal observamos proliferación endote-

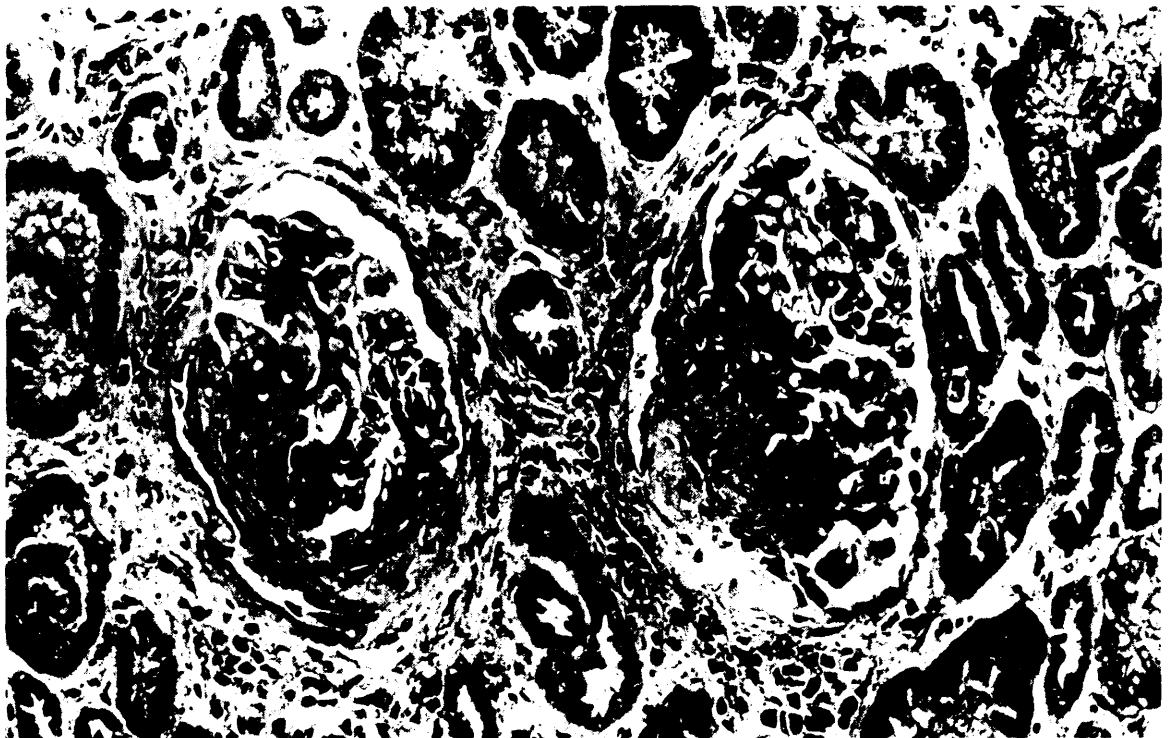


FIG. 67.—Caso S. H.-9 (A. P. n.º 73B2992.—F. J. D.).
Biopsia renal (H. E.).
Dos glomérulos con lesiones focales a nivel del ovillo.

lial localizada en 10 de ellos; sinequias con la cápsula de Bowman en nueve; proliferación mesangial en cuatro; necrosis con P. A. S. positividad en tres y trombosis intracapilar en uno de ellos. En otros tres existía, además, cierto grado de membranosis. En dos casos se observaban signos de esclerosis localizada cicatricial y, por último, en uno solo comprobamos semilunas epiteliales en una pequeña zona.

En dos casos las lesiones glomerulares fueron multilocales.

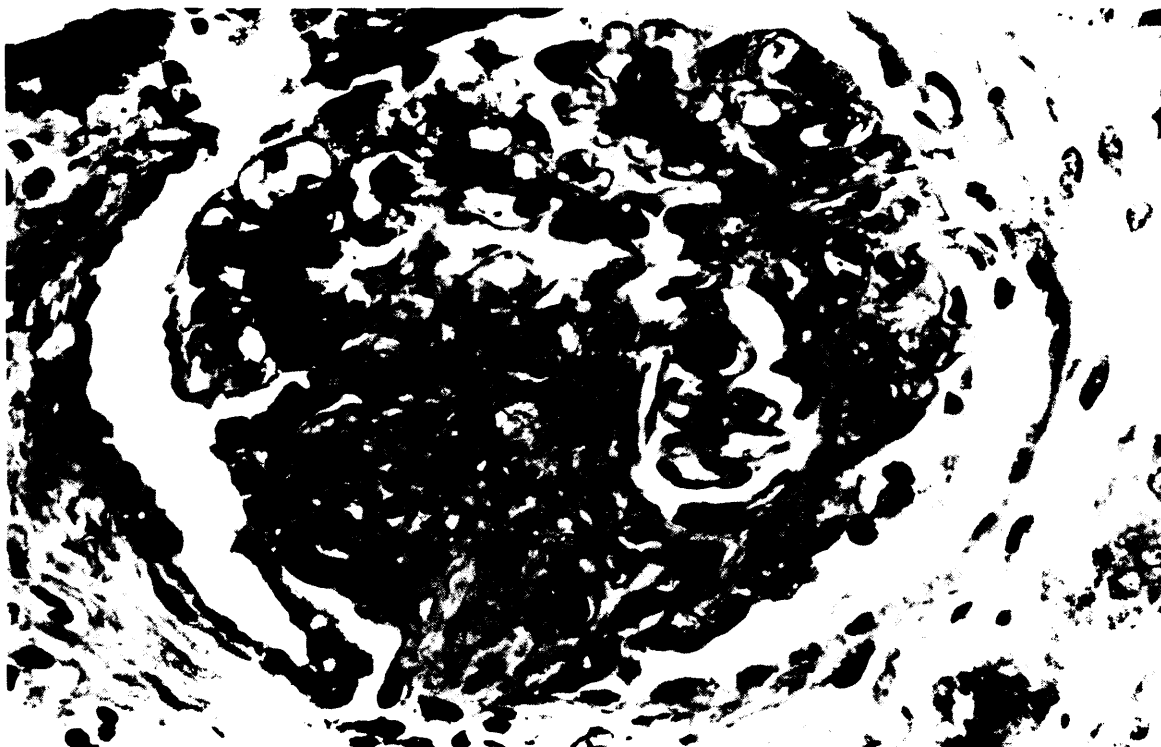


FIG. 68.—Caso S. H.-11 (A. P. n.º 74B1182.—F. J. D.).
Biopsia renal (H. E.).
Ovillo glomerular con una lesión focal a cuyo nivel hay obliteración capilar.



FIG. 69.—Caso S. H.-11 (A. P. n.º 74B1182.—F. J. D.).
Biopsia renal (H. E.).
Dos glomerulos, el de la izquierda con una lesión focal que ocupa la mitad del ovillo. El de la derecha presenta moderado refuerzo mesangial.

De los 11 enfermos con glomerulonefritis focal siete evolucionaron a la curación total y cuatro a la curación clínica, quedando asintomáticos, pero mostrando alteraciones en el sedimento urinario. Uno de ellos cursó histológicamente hacia una glomerulonefritis mesangial. En otro paciente cuya biopsia renal demostró una glomerulonefritis mesangial difusa con lesiones focales segmentarias tampoco se obtuvo la desaparición de las alteraciones analíticas que presentaba inicialmente y otro caso de glomerulonefritis mesangial cursó con mejoría clínica, pero sin remitir la sintomatología clínica ni mejorar los signos de insuficiencia renal que ya presentaba antes de ser sometido a ningún tratamiento médico.

Por eso, aunque la aparición de una glomerulonefritis mesangial en la evolución de una glomerulonefritis aguda se ha considerado como un signo favorable, como un estadio intermedio hacia la curación (255), pensamos que la proliferación mesangial en la nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch condiciona en la mayoría de los casos una evolución a la cronicidad del proceso (fig. 69).

En algunos enfermos que cursan con manifestaciones clínicas de cronicidad se puede apreciar, como en uno de nuestros pacientes, una glomerulonefritis proliferativa difusa.

Y en algunos casos con evolución a insuficiencia renal rápida se observa una proliferación epitelial intensa y difusa que, formando "semilunas", ahoga al ovillo glomerular (231). No hemos visto ningún enfermo con este tipo de nefropatía en nuestra casuística.

Con la aplicación de técnicas de inmunofluorescencia en seis casos hemos observado depósito de C'3 en cinco, de IgA y de fibrinógeno en cuatro casos; en tres de IgA, en dos de IgM y en uno de IgE. En tres de los casos el depósito era exclusivamente mesangial, y en el resto, periférico granular o lineal (figs. 61 y 64).

Es de reseñar cómo, a pesar de la gran frecuencia de depósitos de complemento en el mesangio o en el ovillo, los niveles plasmáticos del mismo sean siempre o casi siempre normales (256). En otras series no han objetivado depósitos de C'3 en esta enfermedad ni tampoco localización mesangial de los mismos (256).

Con el microscópico electrónico (229) (231) se aprecia un engrosamiento de la membrana basal de tipo difuso, pero con engrosamientos nodulares, hiperplasia endotelial y a veces mesangial. En ninguno de nuestros enfermos se hicieron estudios de microscopía electrónica.

DIAGNOSTICO

Sobre la base del cuadro clínico el diagnóstico ha de apoyarse en la Anatomía Patológica, bien a través de estudios histológicos del riñón o de biopsias cutáneas.

Pero teniendo en cuenta que las lesiones morfológicas glomerulares de la púrpura de Schönlein-Henoch son muy similares a las de otras nefropatías y que, por otra parte, otras angeitis alérgicas pueden mostrar lesiones vasculares cutáneas idénticas a la del proceso que nos ocupa, el diagnóstico se realizará valorando conjuntamente la clínica y la histología.

Es fundamental plantear el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que puedan producir cuadros purpúricos y fundamentalmente con las enfermedades que cursan con trombopenia (P. T. I., leucosis, etc.); en estos casos los estudios analíticos podrán darnos la clave del diagnóstico diferencial, pero ya en la exploración con la "prueba del lazo" obtendremos una orientación clara, ya que ésta es intensamente positiva en las púrpuras trombopénicas y sólo discretamente positiva en la púrpura de Schönlein-Henoch (242).

Sólo en aquellos casos de síndrome de Schönlein-Henoch que pueden complicarse con fenómenos de coagulación intravascular la trombopenia que acompaña a esta complicación podría dar lugar a problemas diagnósticos con las púrpuras trombopénicas; en estos casos la historia clínica y la comprobación analítica de consumo de los diversos factores de la coagulación darán la clave del diagnóstico.

EVOLUCION, PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

Como ya dijimos al hablar de la Anatomía Patológica, la evolución de este proceso depende de la afectación renal en los casos en que ésta existe. Aunque no es infrecuente que tras una remisión aparente en dos o tres semanas, la mitad de los pacientes tengan una o varias recurrencias (232) (239), en los que cursan sin manifestaciones renales la evolución es favorable en la mayoría de los casos. Sólo la presencia de hemorragias digestivas puede ensombrear algo el pronóstico, pero éstas suelen controlarse adecuadamente.

Y dentro de aquellos enfermos que tienen nefropatía la evolución depende del tipo histológico, como hemos visto al hablar de la Anatomía Patológica. Hay, no obstante, una mayor predilección por presentar nefropatías graves en los adultos que en los ni-

ños, que conducen rápida o lentamente a una insuficiencia renal irreversible (236), de pronóstico fatal a menos que sean sometidos a métodos de depuración extrarrenal.

En los niños lo habitual es la aparición de hematuria o proteinuria por glomerulonefritis focal que suele evolucionar a la curación en la mayoría de los casos, siendo normal el sedimento urinario en más del 85 por 100 al cabo de un año del brote (242).

En cuanto al tratamiento de este proceso, algunos de los casos leves tienden espontáneamente a la autolimitación sin apenas precisar medicación alguna.

El empleo de los corticosteroides a dosis habituales mejoran la fiebre, la proteinuria y la sintomatología articular (246) y no hay inconveniente de emplearlos en los casos de hemorragias digestivas, ya que al mejorar la vasculitis, causa de las ulceraciones agudas que tienen lugar en esta enfermedad, disminuye la probabilidad de hemorragia (232). No obstante, al menos en los casos en que la hemorragia sea de origen gástrico, es preciso hacer, además, un tratamiento a base de leche y alcalinos.

Uno de los problemas que plantean los corticosteroides, como en otras angitis, es que en algunos casos, al ser retirado el tratamiento, se asiste a un rebrote de la sintomatología. Por ello, es conveniente ir disminuyendo la dosis paulatinamente.

En los pacientes que no responden a la terapéutica esteroidea o en los que la existencia de insuficiencia renal desaconseja su empleo, se pueden utilizar medicamentos inmunosupresores que, aparte de controlar eficazmente los síntomas, son muy útiles en los casos que cursan con glomerulonefritis proliferativa difusa (257) (258). En ese sentido los medicamentos que hemos empleado preferentemente son azatioprina o ciclofosfamida en tres casos, con excelentes resultados, ya que en uno de ellos se obtuvo una curación total y en los otros dos pacientes una curación clínica, persistiendo tan sólo discretas alteraciones urinarias.

En siete enfermos, es decir en casi el 44 por 100 del total, se emplearon corticosteroides también con buena respuesta (cuatro casos de curación total y tres de curación clínica); en un caso el tratamiento se combinó con azatioprina y en otro con ciclofosfamida.

Debido a la posible relación de la púrpura de Schönlein-Henoch con infecciones respiratorias de etiología estreptocócica, en 10 enfermos se realizó tratamiento con penicilina y en uno con eritromicina combinado con otra medicación.

También en ocho casos se asoció Vitamina C y en uno rutina por su discreto efecto sobre la pared capilar, si bien hay que consignar que en algunos casos se administró en cierto modo como placebo, ya que por su levedad no precisaban ninguna medicación.

Más importante es el empleo de **dipiridamol** que, por su efecto antiagregador plaquetario (259) y vasodilatador puede evitar la formación de microtrombosis capilares

que, sobre todo a nivel glomerular, pueden contribuir desfavorablemente en la evolución de la nefropatía. Lo hemos utilizado en dos ocasiones, sólo en una con buenos resultados y otra sin mejoría evidente.

En el mismo sentido se ha utilizado la heparina (260), cuyo uso es imprescindible en los casos que se acompañan de coagulación intravascular diseminada. No tenemos experiencia terapéutica de este medicamento en la púrpura de Schönlein-Henoch.

En un caso se asoció azatioprina con indometacina, con el fin de mejorar las manifestaciones inflamatorias, con buena respuesta clínica.

Uno de nuestros enfermos que presentaba hipertensión arterial e insuficiencia renal fue sometido a tratamiento hipotensor (alfa-metil-dopa y diuréticos), junto con dipiridamol, con resultados sólo moderados.

Por último, hemos de decir que en los casos de oclusión intestinal o de hemorragias digestivas persistentes debe realizarse un tratamiento quirúrgico para controlar estas complicaciones.

C) ANGEITIS ALERGICAS CUTANEAS Y CUTANEO-VISCERALES

C) ANGEITIS ALERGICAS CUTANEAS Y CUTANEO-VISCERALES

Se estudian aquí aquellos casos de angeitis que, por sus manifestaciones clínicas y anatómo-patológicas, no pueden incluirse dentro de los dos grupos que hemos examinado con anterioridad.

Representan por tanto, como dice MARTINEZ L. DE LETONA (13), un concepto negativo dentro de este gran grupo de vasculitis.

Por su cuadro clínico las dividimos en cutáneas y cutáneo-viscerales, según la sintomatología que presenten, pero debemos de decir que, con toda verosimilitud, todas ellas corresponden a la forma "cutáneo-visceral", ya que también en la llamada "forma cutánea" suelen existir lesiones histológicas vasculares a nivel visceral, pero éstas son poco intensas y curan generalmente sin producir síntoma alguno (261).

No vamos a insistir sobre los aspectos etiopatogénicos de estos procesos, ya que fueron expuestos al principio de este capítulo. Sólo diremos que de los nueve casos que presentamos, cuatro de ellos estaban causados por la administración de penicilina, dos probablemente por infección bacteriana y en los tres restantes el producto desencadenante era aminofilina, tolbutamida y ajeno, respectivamente.

Las angeitis alérgicas con manifestaciones cutáneas son cada día más frecuentes. Si sólo aportamos aquí un reducido número de casos, se debe, por un lado, a que en muchas ocasiones la sintomatología es muy leve, fugaz y lo suficientemente típica como para establecer el diagnóstico sin necesidad de realizar el estudio histológico pertinente, lo que nos ha obligado a rechazar al menos 20 casos. Y en segundo lugar, porque sólo hemos elegido unos cuantos enfermos lo suficientemente significativos como para exponerlos a título de ejemplo.

Estudiaremos inicialmente, en conjunto, los síntomas cutáneos y luego haremos unos comentarios sobre los diversos cuadros viscerales que puedan surgir:

a) **Lesiones cutáneas.**—Son muy variadas. Sin embargo, los estudios de autores como GOUGEROT (262), RUITER (263), GOMEZ ORBANEJA y RODRIGUEZ PUCHOL (16), entre otros, han permitido un mejor conocimiento y clasificación de las mismas.

La llamada desde 1951 "allergide nodular dérmica" (262), incluye, junto con la exis-

tencia de nódulos dérmicos, púrpura y pápulas (cuya combinación en un mismo enfermo dio origen a la denominación de "trisíndrome de Gougerot"), la presencia de ampollas y úlceras, constituyendo, según que aparezcan un signo aislado o varios a la vez, los llamados mono, bi, tri, tetra y pentasíndrome de Gougerot.

Por su parte, la "arteriolitis allergia cutis" de Ruitter (263) es, como su autor indica, una vasculitis superficial que cursa con lesiones cutáneas que pueden agruparse en tres tipos fundamentales, a saber: **tipo hemorrágico**, **tipo polimorfo-nuclear** y **tipo pápulo-necrótico**.

Existe actualmente un acuerdo unánime (13) (16) (160) de que tanto la "allergide nodular dérmica" como la "arteriolitis allergica cutis" no son sino diferentes nombres de la misma entidad, la cual exhibe unas lesiones muy polimorfas que trataremos de resumir a continuación.



FIG. 70.—Caso A. C.-3.
Lesiones purpúricas en miembros inferiores (detalle).

— **Cuadro purpúrico.**—En forma de petequias o máculas (fig. 70), siendo infrecuentes las equimosis. Muy raramente pueden aparecer telangiectasias en dedos y palmas de las manos (15) (16).

— **Cuadro nodular.**—Con nódulos dérmicos o dermo-hipodérmicos de consistencia

dura (160) que desaparecen sin dejar huellas o evolucionan con necrosis de la piel que los recubren.

— **Elementos pápulo-eritematosos.**—En forma de pápula inflamatoria que se puede acompañar o rodear de petequias o elementos bullosos, ulceraciones o urticaria y frecuentemente de edemas de las zonas satélites (264). A veces aparece, además, verdadero eritema multiforme (15) que no es en sí una vasculitis, sino una manifestación más de hipersensibilidad.

— **Livedo racemosa o reticular.**—Que al igual que en otras angeitis, como la Panarteritis nodosa, aparece con relativa frecuencia y está en relación con la existencia de vasculitis a nivel de las pequeñas arteriolas y arterias del tejido adiposo subdérmico (265). En ocasiones este cuadro se acompaña de úlceras superficiales e incluso de gangrena, a consecuencia de infartos cutáneos; es la llamada “apoplejía cutánea” (266).

Todas estas lesiones se localizan, como decíamos al hablar de la púrpura de Schönlein-Henoch, preferentemente en miembros inferiores, región glútea, espalda y, a nivel de miembros superiores, en muñecas, codos y antebrazos (160).

La llamada “dermatitis nodularis necroticans” de Werther no es otra cosa que una angeitis alérgica cutánea que se manifiesta con el cuadro nodular que hemos descrito antes (15) (100).

Y el “eritema elevatum et diutinum” es una enfermedad cutánea extraordinariamente rara (274) que cursa con placas eritematosas que a veces se acompañan de vesículas en las superficies extensoras de codos, rodillas y articulaciones metacarpo-falángicas e interfalángicas, de evolución crónica con atrofia y ulceración a nivel del centro de las placas en algunas ocasiones. Hoy en día, en virtud de que las lesiones histológicas muestran infiltración celular de las paredes vasculares con leucocitoclasia (16) (100) se considera como una variedad crónica de las angeitis alérgicas cutáneas (262) (264).

De los nueve enfermos estudiados por nosotros en tres de ellos existían hemorragias cutáneas en forma de púrpura con formación de vesículas en dos de ellos (fig. 70) y de equimosis en el otro caso.

En otros dos pacientes había elementos maculares, uno de los cuales tenía induración nodular subcutánea y el otro, necrosis en la región central de las máculas.

En dos más las lesiones cutáneas eran de tipo eritematoampollosa, uno de los cuales presentó, además, “livedo reticularis” con zonas de necrosis superficial.

Y por último en un paciente apareció un cuadro de edema angioneurótico en manos que duró unas horas y fue seguido de descamación cutánea en las zonas que se vieron afectadas por el edema.

b) **Manifestaciones viscerales.**—Aunque, como ya hemos dicho, prácticamente todas las angeitis alérgicas tienen lesiones vasculares en diversos órganos y aparatos, lo

cierto es que sólo alrededor de la mitad de ellos muestran, además de los síntomas cutáneos que suelen estar casi siempre presentes, en el 86 por 100 de los casos aproximadamente (7), manifestaciones clínicas de otros aparatos y sistemas.

De nuestros nueve enfermos, cuatro de ellos mostraron lesiones viscerales sin poder ser encuadrados dentro de la púrpura de Schönlein-Henoch o de la angeitis de Zeek.

No obstante hay "casos frontera" que son difíciles de encasillar. En efecto, no es infrecuente que algunos pacientes muestren síntomas digestivos muy similares a los del síndrome de Schönlein-Henoch, con hematemesis, melena o dolor abdominal por vasculitis localizada en el tracto gastrointestinal (43), como ocurrió en uno de nuestros enfermos que cursó con melena.

También, como en otras angeitis, puede existir hepatomegalia e incluso elevación de los niveles de transaminasas e ictericia transitorias por infartos hepáticos secundarios a una vasculitis, que pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial, y en ocasiones se llega al conocimiento definitivo del proceso merced a la angiografía selectiva de la arteria hepática, poniéndose de manifiesto con ella la presencia de microaneurismas similares a los que se observan en la Panarteritis nodosa (74).

Del mismo modo los pacientes de angeitis alérgicas cursan a veces con brotes de pancreatitis y pueden beneficiarse en su diagnóstico de los estudios arteriográficos selectivos de las arterias pancreático-duodenales (74).

Sólo objetivamos hepatomegalia clínicamente valorable en uno de nuestros pacientes.

Otra causa de hepatomegalia en las angeitis alérgicas es la insuficiencia cardíaca congestiva.

En efecto, en algunos casos, aunque no con mucha frecuencia (7), se observan signos y síntomas de miocarditis por afectación de forma difusa de las ramas de las arterias coronarias y, a consecuencia de ella, aparece o un edema pulmonar por fracaso de ventrículo izquierdo o hepatomegalia, ascitis o edemas en extremidades si existe fracaso ventricular derecho.

El edema pulmonar puede deberse también a vasculitis difusa a nivel del pulmón o a la hipertensión arterial en los enfermos que cursan con ella, en virtud de un desfallecimiento del ventrículo izquierdo, sin que exista necesariamente, además, miocarditis (267).

Uno de nuestros enfermos cursó con hipertensión arterial importante que le apareció en el curso de su enfermedad y que era secundaria a afectación renal. Ese enfermo mostró asimismo en la radiografía de tórax, aumento de la silueta cardíaca a expensas de ventrículo izquierdo, pero no había repercusión electrocardiográfica de su hipertensión porque ésta se había establecido recientemente.

En dos enfermas de corta edad (seis y siete años) surgieron cuadros de necrosis en extremidades; en una fue en los dedos de las manos y en la otra intermitente en am-

los miembros inferiores, con abolición de pulsos poplíteos y pedios a consecuencia de una arteritis esclerosante de localización femoro-poplíteo que obligó a amputarle ambas piernas. La necrosis de partes acras, por lesiones vasculares de arterias de mayor calibre, suele ser muy poco frecuente, pero se observa a veces no sólo en angeitis alérgicas, sino en otras vasculopatías necrotizantes (268).

Independientemente del edema pulmonar, que ya hemos comentado, no es infrecuente que haya cuadros de neumonitis, condensaciones pulmonares y también asma bronquial (7) (264) con una frecuencia que oscila entre el 24 y el 30 por 100.

No hemos visto ningún caso que cursara con manifestaciones pulmonares.

Hemos visto un paciente con afectación renal importante que clínicamente sólo mostró hematuria e hipertensión arterial, ya comentada previamente. Tenía insuficiencia renal acusada (Ccr de 28 ml/minuto), proteinuria, hematuria y leucocituria que mejoraron paulatinamente en el curso de seis meses.

Al igual que en la púrpura de Schönlein-Henoch estas angeitis cursan con hematuria y proteinuria con mucha mayor frecuencia que con insuficiencia renal, ya que aproximadamente de un 30 a un 40 por 100 muestran alteraciones del sedimento urinario mientras que sólo alrededor del 15 por 100 tienen retención ureica o reducción del aclaramiento de creatinina (264).

La afectación neurológica suele revestir sintomatología del sistema nervioso periférico; la mayoría cursan con un cuadro benigno (264), aunque hay casos de afectación importante (269), como en uno de los casos que aportamos en el que la clínica fundamental era una mononeuritis múltiple con atofias musculares, arreflexia y paresia flácida en miembros inferiores (270). La afectación del sistema nervioso central es más rara y cuando ocurre es secundaria a la aparición de lesiones vasculares cerebrales. No es extraño que en el curso de la enfermedad existan mialgias (100).

La sintomatología del aparato locomotor en forma de artralgias o artritis es uno de los síntomas más frecuentes, ya que en algunas series llega a incidir en más del 50 por 100 de los casos (264) y en otras se aproxima a esa cifra (7).

Nosotros hemos objetivado artritis en dos enfermos, que como ocurre en estos procesos, fueron transitorias y cedieron sin dejar secuelas.

En un caso comprobamos esplenomegalia apreciable y micropoliadenopatías que fueron transitorias y desaparecieron totalmente.

La elevación térmica, tan frecuente en otras angeitis no lo es tanto en las angeitis alérgicas, a menos que se vean complicadas con fenómenos necróticos o infecciosos. Sólo uno de nuestros enfermos tuvo febrícula.

Por último, en algunos casos pueden aparecer, además de púrpura o equimosis, otros síntomas hemorrágicos, como en una enferma de nuestra casuística, que tuvo epistaxis

y hemorragia vaginal. Estos cuadros de hemorragias difusas están en relación en muchas ocasiones con la existencia de una coagulopatía de consumo (250) (267), pero también pueden ser producidas por una arterio-capilaritis universal. En el caso de nuestra serie, que acabamos de comentar, no existían índices indirectos de coagulopatía de consumo, pero ello no quiere decir que no existiera ésta, ya que no se estudió intencionalmente.

DATOS DE LABORATORIO

En el hemograma es frecuente encontrar eosinofilia (270), pero no es un signo constante, ya que para diversos autores (7) (100) sólo está presente entre el 10 y un 20 por 100 de los casos.

La observamos en cuatro de nuestros enfermos, dos de los cuales tenían sólo manifestaciones cutáneas y los otros dos mostraban síntomas viscerales y cutáneos.

La anemia es otro signo que surge sólo en algunos pacientes y suele estar en relación bien con una hemorragia digestiva o con una insuficiencia renal. Sólo la hemos objetivado en tres de nuestros pacientes, dos de los cuales tenían síntomas viscerales, uno de ellos con insuficiencia renal marcada.

La elevación de la velocidad de sedimentación es, asimismo, un hallazgo usual en las angitis alérgicas que tienen participación visceral y se observa con menor frecuencia en aquellos que sólo mostraban síntomas cutáneos. Entre nuestros casos, los cuatro que cursaron con síntomas viscerales presentaron velocidad de sedimentación moderadamente acelerada, salvo en uno que fue muy alta; este último era el enfermo en quien aparecieron signos de acusada insuficiencia renal.

Y sólo uno de los que exhibían síntomas cutáneos únicamente tuvo la velocidad de sedimentación elevada, y este hallazgo no era, en este caso, excesivamente valorable por ser portador de una cirrosis hepática desde varios años antes al comienzo de su cuadro alérgico. En cuanto a la cifra de plaquetas se mantiene en valores normales (264), pero descienden en cuanto la enfermedad se complica con una coagulopatía de consumo (267) en cuyo caso descienden también los niveles plasmáticos de diversos factores de la coagulación, fundamentalmente fibrinógeno, factor V y protrombina.

En el proteinograma se aprecia con relativa frecuencia un descenso de la albúmina (270), así como aumento moderado de la gamma-globulina y de las alfa-2-globulinas (160).

En este aspecto sólo tenemos los datos obtenidos en los cuatro enfermos con angieitis cutáneo-visceral y en todos ellos existía hipoalbuminemia, en tres había hipergammaglobulinemia y en uno hiperbetaglobulinemia. No encontramos en ninguno aumento de las globulinas alfa.

Las determinaciones de la tasa de complementos séricos pueden disminuir de forma transitoria, sobre todo en los casos que cursan con afectación renal, pero se recuperan rápidamente en cuanto remiten los síntomas (270), por lo que son un índice importante del curso de la enfermedad. En un caso nuestro la determinación de la tasa de complemento se realizó en la fase de defervescencia del proceso y quizás por ello dio resultados normales.

Es de gran utilidad el estudio microbiológico de los pacientes, pues, como dijimos al hablar de los aspectos etiopatogénicos generales de estos procesos, tiene una gran importancia causal la existencia de infecciones bacterianas, estreptocócicas (15) y las sepsis por estreptococo viridans o por otros gérmenes, como el meningococo, ya que se ha podido comprobar que en la meningitis meningocócica pueden aparecer vasculitis a los tres o cuatro días de iniciado el tratamiento a consecuencia no de la medicación, sino del depósito de inmunocomplejos meningocócicos con complemento en las paredes de los vasos, piel y sinovial (271) (272). En ese sentido en dos de nuestros pacientes se practicaron pruebas alérgicas a bacterias, resultando en los dos muy positivas a *B. Pfeiffer* y *B. Friedländer*, por lo que consideramos que muy probablemente esas bacterias jugaron un papel fundamental en la producción de la enfermedad.

Algunos autores han observado en estos procesos una positividad de los tests de Waaler-Rosse y Látex en casi la mitad de los enfermos (264), pero otros han visto, a su vez, que estas pruebas solían ser negativas en las angieitis alérgicas (273). No tenemos experiencia personal para pronunciarnos en uno u otro sentido.

ANATOMIA PATOLOGICA

Si las angieitis cutáneas y cutáneo-viscerales son formas clínicas del grupo de las angieitis alérgicas en el que se incluye además la angieitis de Zeek y la púrpura de Schönlein-Henoch, y no existiendo entre todas ellas, según se considera en la actualidad (100), otras diferencias que las de grado y extensión de las lesiones, es lógico que sus signos histológicos sean muy similares, variando solamente la intensidad de las lesiones y su localización.

A nivel cutáneo se alteran los pequeños vasos de la dermis superficial que muestran



FIG. 71.— Caso A. C.-2 (A. P. n.º 20087.— F. J. D.).
Biopsia de piel (H. E.).
Vascularitis neutrófila.



FIG. 72.— Caso A. C.-2 (A. P. n.º 20087.— F. J. D.).
Biopsia de piel (H. E.).
Detalle de la lesión anterior.

una infiltración de su pared por neutrófilos, algunos con signos de leucocitoclasia y presencia de polvo nuclear, lo que ha hecho que las angeitis alérgicas se denominen también “angeitis leucocitoclásicas” (264). En menor proporción existe infiltración de eosinófilos, linfocitos y a veces histiocitos. Todos estos elementos celulares se acumulan alrededor de los vasos (15). Además, no es infrecuente observar material fibrinoide en las paredes de los vasos (15) (16), aunque, al igual que en el síndrome de Schönlein-Henoch no siempre se pueda comprobar. También suele haber extravasación de hematíes más o menos manifiesta. Todas las lesiones se encuentran siempre en la misma fase evolutiva.

En seis pacientes hemos practicado biopsias cutáneas observando en todos ellos un infiltrado inflamatorio vascular y perivascular de predominio neutrófilo en la mayoría de los casos y difuso, salvo en un caso en que se llegaban a formar acúmulos granuloma-

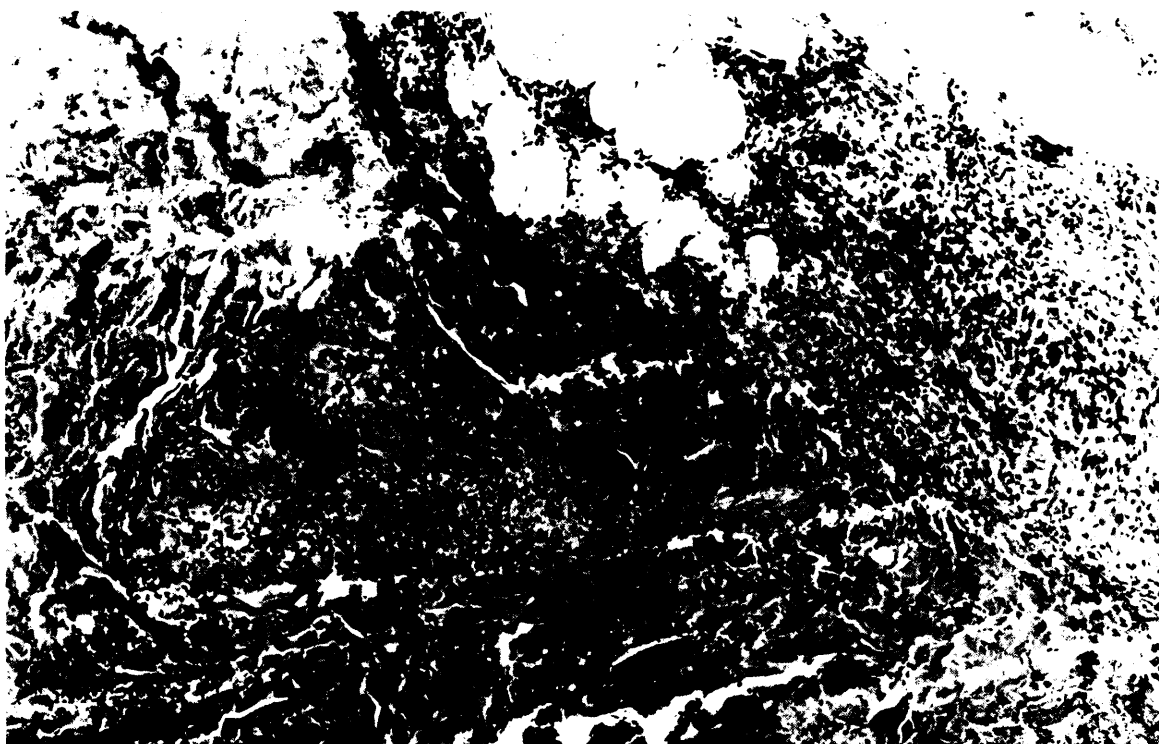


FIG. 73.—Caso A. C.-5 (A. P. n.º 20061.—F. J. D.).

Biopsia de piel (H. E.).

Infiltrado inflamatorio polimorfonuclear de predominio eosinófilo con localización preferentemente perivascular.

tosos en la pared vascular, pero nunca extravasculares (figs. 71 a 73). En cinco de los casos había fenómenos de necrosis fibrinoide con depósitos P. A. S. positivos.

En dos biopsias comprobamos acusados fenómenos de leucocitoclasia y en otras dos existían marcadas alteraciones de la elástica interna.

A nivel visceral, las lesiones suelen afectar como en la piel a pequeños vasos. En el riñón pueden dar lugar a glomerulonefritis focal necrotizante o difusa (100); en un caso

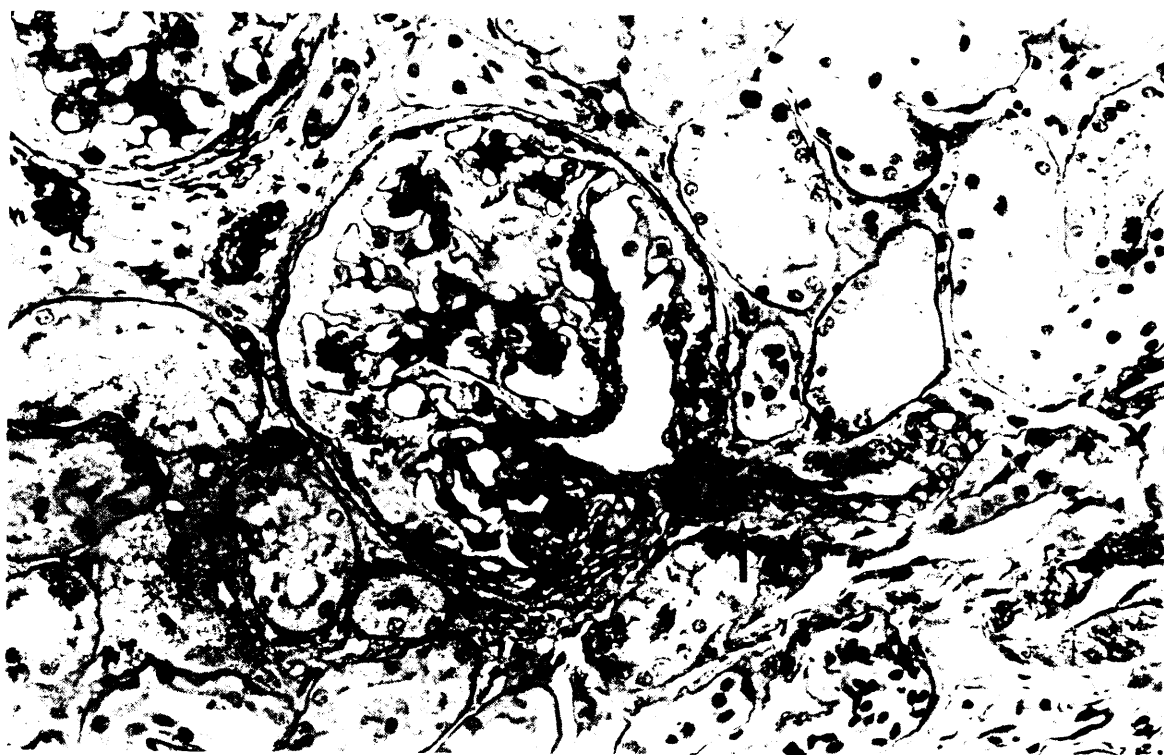


FIG. 74.—Caso A. C. V.-1 (A. P. n.º 71B4057.—F. J. D.).
Biopsia renal (H. E.).
Arteriola aferente (flecha), con necrosis fibrinoide segmentaria.

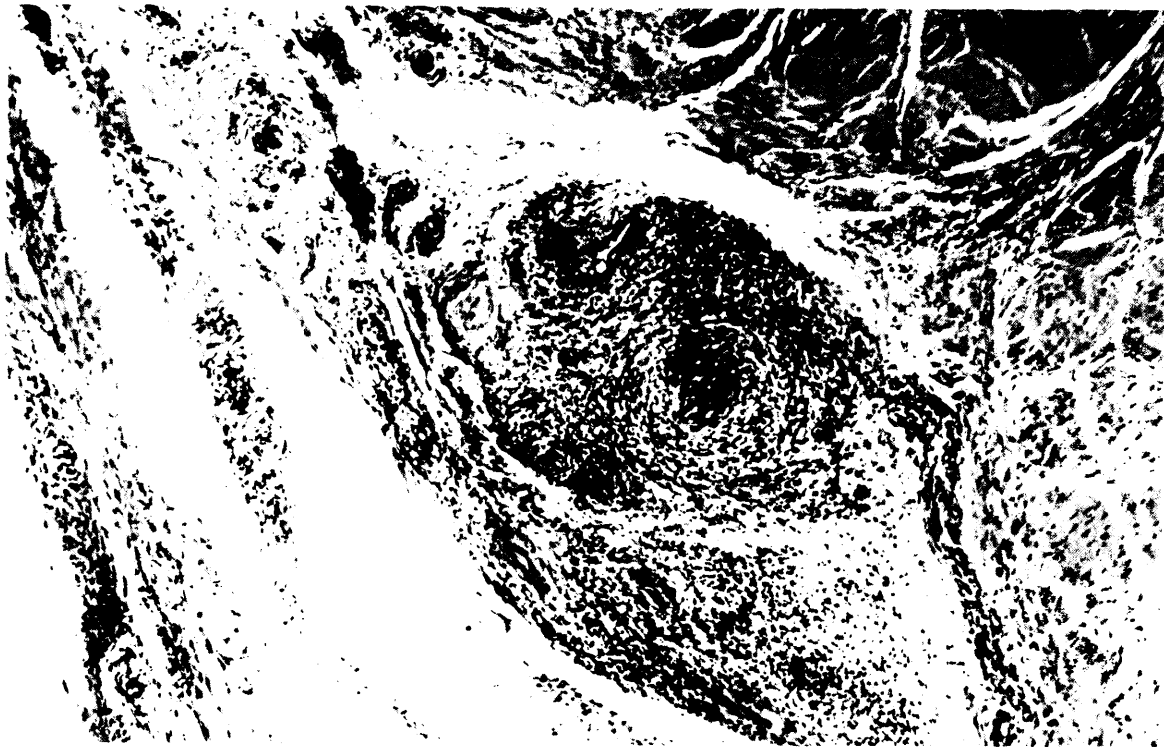


FIG. 75.—Caso A. C. V.-4 (A. P. n.º 15495.—F. J. D.).
Dedos necrosados (H. E.).
Arterias y arteriolas con infiltrados inflamatorios periadventiciales.

nuestro se realizaron dos biopsias renales, una en pleno brote de la enfermedad, que cursó con hipertensión arterial e insuficiencia renal, y en la que se objetivó necrosis fibrinoide (fig. 74), elastosis y elastorrexis en arterias de pequeño calibre y arteriolas y en los glomérulos lesiones focales, membranosis y sinequias capsulares. La otra biopsia, realizada seis meses después, cuando el enfermo había mejorado evidentemente, seguía mostrando lesiones histológicas renales similares, aunque con evolución a una fase residual.

En algunos casos, junto con la afectación de pequeños vasos, existen también lesiones en las arterias de mediano calibre, como en uno de nuestros casos que presentaban vasculitis cutánea y de los "vasa vasorum" que condicionaban una neuropatía periférica por pérdida de las vainas de mielina de la mayoría de las fibras nerviosas observadas, con conservación de los axones y las células de Schwann. Y al mismo tiempo en las arterias de mediano calibre, a nivel del músculo, se comprobaron también fenómenos inflamatorios y necrosis fibrinoide.

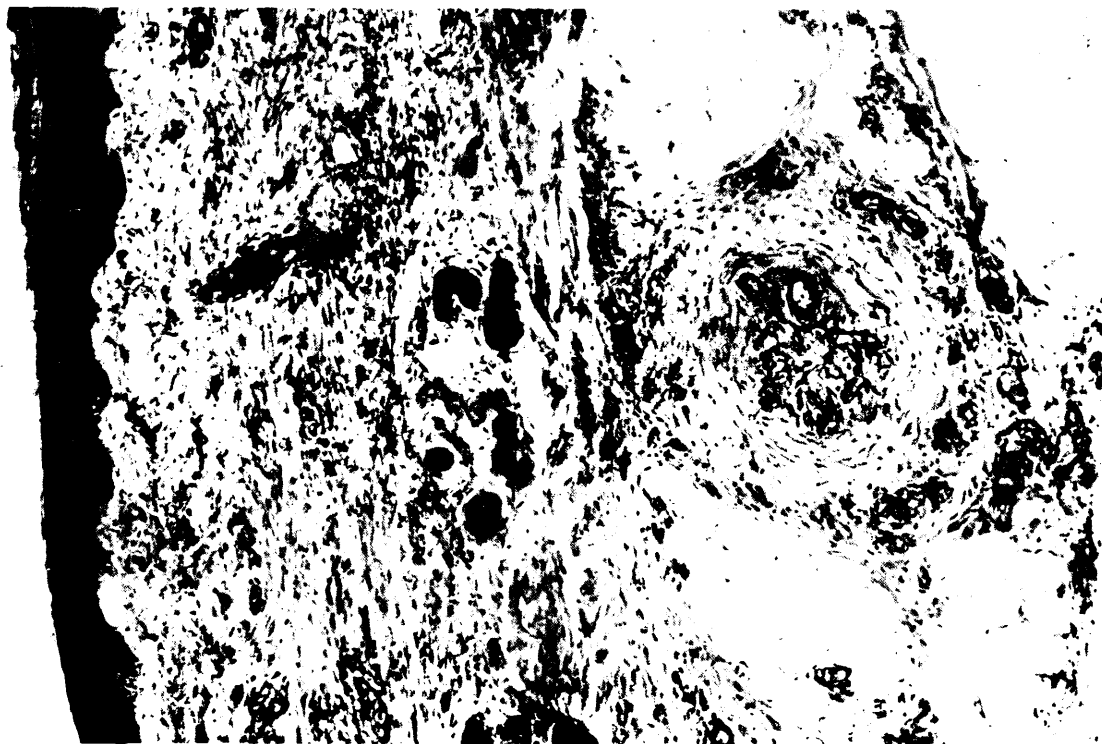


FIG. 76.—Caso A. C. V.-4 (A. P. n.º 15495.—F. J. D.).
Dedos necrosados (H. E.).
Arteria con trombosis luminal organizada.

También en otro caso que cursó con necrosis de los dedos había lesiones típicas en vasos de pequeño y mediano calibre, con algunos trombos que ocupaban su luz (figuras 75 y 76).

Y, por último, en otra enferma se comprobaron lesiones de endarteritis con trombosis, rotura de la elástica interna en algunas zonas y marcada infiltración leucocitaria en

las arterias de miembros inferiores que condicionaron la amputación de ambas piernas por necrosis, meses después de haber tenido el brote alérgico.

Todos estos datos ponen de manifiesto cómo en las angeitis alérgicas pueden afectarse, a la vez, vasos de diferente calibre (268).

Con técnicas de inmunofluorescencia hemos comprobado en un caso la presencia de depósitos difusos de C'3 en la pared vascular, a nivel de la íntima, de IgA en forma granular y de IgM subendoteliales homogéneos y focales.

DIAGNOSTICO

Como en todos estos procesos el diagnóstico definitivo es siempre histológico, comprobándose la existencia de las lesiones vasculares típicas que hemos descrito en el apartado anterior. Ello se debe, en gran parte, a la ausencia de métodos analíticos específicos para establecerlo (100) y a las dificultades de diagnóstico diferencial que se plantean con otras enfermedades cutáneas.

Aparte de otras angeitis necrotizantes es preciso plantear el diagnóstico con los siguientes procesos:

a) **Enfermedades hematológicas.** — Que cursan con púrpura (leucemias, linfomas, paraproteinemias, PTI, amiloidosis, síndromes mieloproliferativos. Aparte de los datos analíticos que conducen usualmente al diagnóstico de estas enfermedades, es de distinguir que los elementos purpúricos suelen ser maculares y casi nunca es una "púrpura palpable", como suele ser en las angeitis alérgicas (100).

También, como decíamos anteriormente, en las púrpuras con trombopenia, la "prueba del lazo" es intensamente positiva, lo que no ocurre en las púrpuras angeíticas.

b) **Enfermedades infecciosas.** — Algunas infecciones bacterianas, como la sepsis estreptocócica o la meningocócica pueden dar lugar a púrpura, equimosis o necrosis de la piel a consecuencia de infartos cutáneos por émbolos sépticos de las pequeñas arterias, y arteriolas de la dermis.

Aquí el diagnóstico es, en ocasiones, más difícil porque, como ya vimos antes, pueden producirse auténticas vasculitis alérgicas con depósitos de inmunocomplejos en las paredes de los vasos (271) (272).

También las rickettsiosis y algunas enfermedades virales (275) que producen cuadros exantemáticos plantean problemas de diagnóstico diferencial.

c) **Angeitis inflamatorias no necróticas.**—Dentro de este grupo citaremos varios procesos, como el eritema nudoso, el eritema indurado de Bazin y la "vascularitis nodulares" en las que las lesiones vasculares nunca muestran fenómenos de leucocitoclasia ni depósitos de material fibrinoide en sus paredes (16).

También debe incluirse aquí la enfermedad de Schamberg, que es una vasculitis de evolución crónica con infiltración linfocitaria perivascular sin fenómenos necróticos, y que cursa con la aparición de pequeños elementos petequiales, a veces muy pruriginosos (276), que en ocasiones adquieren una distribución anular (púrpura anular telangiectática) en miembros inferiores, por depósitos de hemosiderina.

d) **Hipodermatitis.**—Dentro de este grupo incluimos la "paniculitis febril recurrente" de Weber-Christian (277), en la que aparecen nódulos subcutáneos, que pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con las angeitis alérgicas de presentación nodular, pero que están en relación con fenómenos de necrosis de la grasa subcutánea y de otras zonas (pericárdica, mesentérica).

Junto a ella hay que citar a la paniculitis de Rothman-Makai, de presentación infantil, y a la "paniculitis subaguda nodular migratoria" de Vilanova y Piñol (16).

e) **Enfermedad de Mucha-Habermann.**—En realidad este proceso es, en sí, una angeitis necrotizante de los pequeños vasos cutáneos. Lo que la diferencia de las "angeitis leucocitoclásicas" es que la infiltración celular de la pared vascular es linfocitaria en vez de estar producida por polimorfonucleares. Y desde el punto de vista clínico, se manifiesta por una erupción generalizada de pequeñas pápulas y pápulo-vesículas, algunas de las cuales muestran necrosis central, parecidas a las de la varicela (100).

TRATAMIENTO Y EVOLUCION

La evolución de las angeitis alérgicas es diferente según el grado de afectación visceral y, sobre todo, como decíamos al hablar del síndrome de Schönlein-Henoch, de la situación funcional del riñón.

En el caso de angeitis cutáneas puras o, para hablar con mayor propiedad, de angeitis "con sintomatología exclusivamente cutánea", la curación es total en el 100 por 100 de los casos, muchos de ellos con la sola ayuda de curas tópicas o con el empleo de corticosteroides por vía oral o parenteral.

Así ocurrió en nuestros cinco casos, tres de los cuales remitieron sin medicación,

con la eliminación del factor responsable del cuadro; en uno, además, se emplearon baños de las lesiones con solución de sulfato de cobre, y otro fue tratado con pequeñas dosis de 6-metil-prednisolona (16 mg. diarios) durante sólo tres o cuatro días.

En las "angeitis cutáneo-visceral" se requiere, aparte del empleo de corticosteroides o, en algunas circunstancias, de inmunopresores (azatioprina, ciclofosfamida, principalmente), hacer un tratamiento sintomático, según las manifestaciones clínicas que se presenten.

Así, en uno de nuestros casos que cursó con insuficiencia renal e hipertensión, sólo empleamos hipotensores y anabolizantes, sin usar corticosteroides por miedo a deteriorar la función renal. Con ello el cuadro clínico mejoró de forma espectacular, aunque persistían al cabo de seis meses lesiones importantes en la biopsia renal.

En los otros tres enfermos, el tratamiento con corticosteroides mejoró rápidamente la sintomatología cutánea y general, quedando en uno de ellos sólo, como secuela, ligera atrofia muscular secundaria a lesiones vasculares musculares y a neuropatía periférica. Y en los dos restantes quedaron, como residuos, necrosis de los dedos de las manos y piernas, respectivamente, que precisaron amputación.

V.—ANGEITIS NECROTIZANTES EN OTRAS ENFERMEDADES

ANGEITIS NECROTIZANTES EN OTRAS ENFERMEDADES

En este capítulo vamos a exponer algunos ejemplos que ponen de manifiesto cómo en otras enfermedades, principalmente colagenosis, aparecen en ocasiones auténticas vasculitis necrotizantes que pueden plantear problemas de diagnóstico con las que hemos estudiado en capítulos anteriores.

1.—Arteritis de la fiebre reumática.—En los trabajos de ZEEK y colaboradores (5) (6) (79) se incluye a la arteritis reumática dentro de la clasificación que ellos establecen de las angeitis necrotizantes.

Señalan, además, que este tipo de arteritis aparece en casos fulminantes de fiebre reumática, que suelen acompañarse de carditis, neumonitis y aortitis, que afecta a pequeñas arterias, y con menor frecuencia, a venas del corazón y pulmones, presentando a veces lesiones diseminadas, pero siendo muy raro que se localicen en páncreas o aparato digestivo.

Aparte de esto, conviene recordar que en los pequeños vasos adyacentes de los nódulos reumáticos subcutáneos no es infrecuente comprobar lesiones parietales con fenómenos de necrosis fibrinoide (16).

La aortitis reumática descrita inicialmente por KLOTZ en 1912 se caracteriza por la presencia de necrosis fibrinoide a nivel de las tres capas del vaso, destrucción de las fibras elásticas, nódulos de Aschoff típicos y dilatación de los "vasa vasorum" (278)

Además, en un 30 por 100 aproximadamente de los enfermos con fiebre reumática existe edema y necrosis fibrinoide a nivel de las arterias coronarias que pueden favorecer la presentación de trombosis con oclusión parcial o total de su luz y condicionar la aparición de un infarto de miocardio, aunque esta última eventualidad es por lo general rara (279), al menos desde el punto de vista clínico.

También en los enfermos que cursan con neumonitis reumática (280) se observan a nivel pulmonar lesiones de arteritis con bastante frecuencia (6).

Y, antes del empleo del tratamiento esteroideo, no era infrecuente la aparición de una encefalopatía, con múltiples hemorragias petequiales y edema cerebral que ha dado en llamarse "encéfalo jugoso" (278), y que está condicionada en gran parte por vasculitis cerebral.

Pero la lesión vascular más frecuente en la fiebre reumática reside en pequeñas arterias y arteriolas del miocardio (281) con hiperplasia de la capa media y de la íntima que a veces están alteradas, necrosadas, y con trombos plaquetarios (279). Las venas se afectan con menor frecuencia.

Todo lo que acabamos de exponer demuestra que la existencia de angeitis reumática aparece no solamente en los casos graves, sino, como vemos, en muchos enfermos; lo que ocurre es que el cuadro, más limitado a vasos musculares cardíacos o pulmonares, queda enmascarado en la sintomatología del proceso reumático.



FIG. 77.—Caso F. R.-1 (A. P. n.º 11988.—F. J. D.).
Biopsia de piel (H. E.).

Infiltración inflamatoria a expensas de leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos y eosinófilos) que dislaceran segmentariamente la pared de un vaso arterial.

Como muestra presentamos el caso de un niño de ocho años que, en el curso de diversos brotes de R. P. A. que condicionaron una insuficiencia mitral, le aparecieron máculas violáceas en ambos miembros inferiores, cuya biopsia demostró la existencia de un epitelio adelgazado, con papilas casi desaparecidas y disminución de las fibras elásticas dérmicas, observándose en el dermis profundo una arteria de pequeño calibre con lesiones histológicas indistinguibles de las de una Panarteritis nodosa (figs. 77 y 78). Esto planteó problemas de diagnóstico, pero la elevación marcada de las cifras de antiestreptolisina O, junto con el cuadro clínico bastante típico del enfermo, indujo a realizar un tratamiento inicial con corticosteroides, ACTH y penicilina bentazina. Con ello me-

joraron rápidamente todos los síntomas clínicos y analíticos del enfermo al cabo de dos meses.

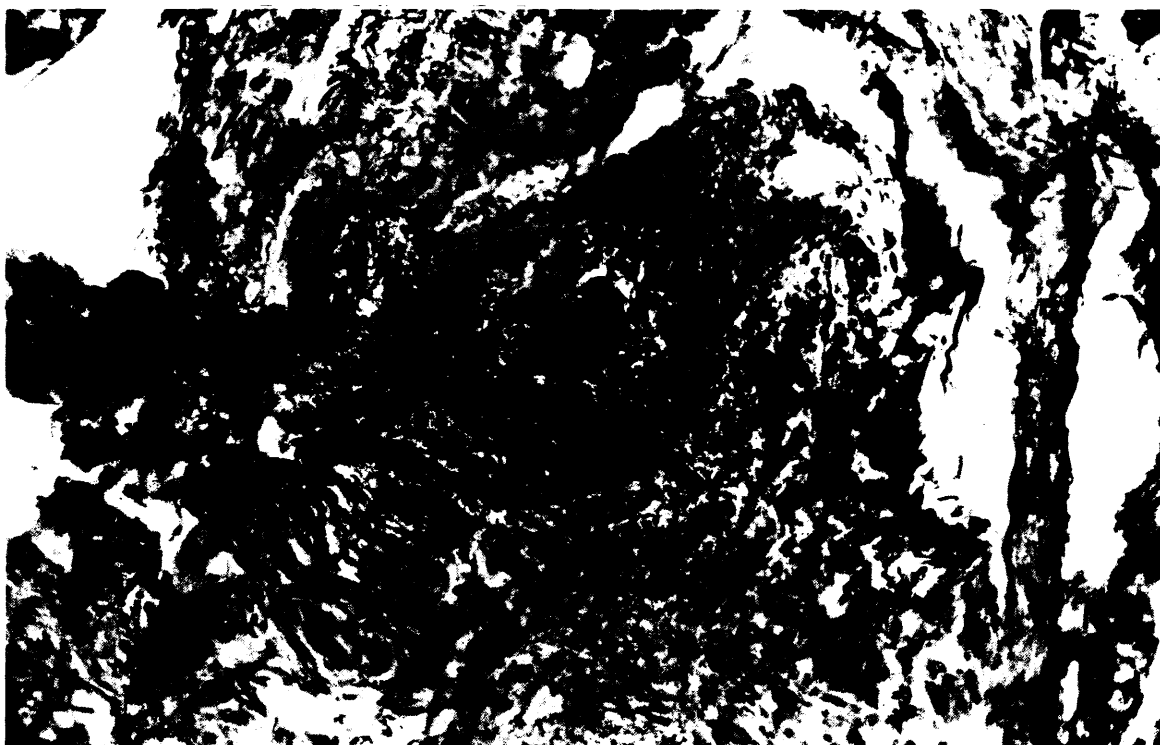


FIG. 78.—Caso F. R.-1 (A. P. n.º 11988.—F. J. D.).
Biopsia de piel (Gallego).
Desaparición segmentaria de la elástica interna.

Pero como se habían empleado esteroides y ACTH que mejoran también a los enfermos con P. A. N., persistía la duda del diagnóstico.

Sin embargo, después de suspender el tratamiento esteroideo y sólo con penicilina benzatina, administrada de forma periódica, no ha vuelto a presentar ningún tipo de sintomatología, lo que ya permitió establecer el diagnóstico definitivo de fiebre reumática con angieitis necrotizante cutánea. No existían datos de hipersensibilidad medicamentosa previa.

Pensamos que la “arteritis reumática” es un argumento de peso entre otros, a favor de que la enfermedad reumática se produce por un mecanismo inmunológico y no por un factor tóxico producido por los estreptococos del grupo A, como preconizan algunos autores (282).

2. Angieitis en el lupus eritematoso.—Las lesiones vasculares en el lupus eritematoso varían notablemente en cuanto a su intensidad y extensión (283).

Se inician con pequeños depósitos de sustancia fibrinoide, bien en la íntima, en la capa media o en la adventicia, de arterias y arteriolas acompañado de proliferación

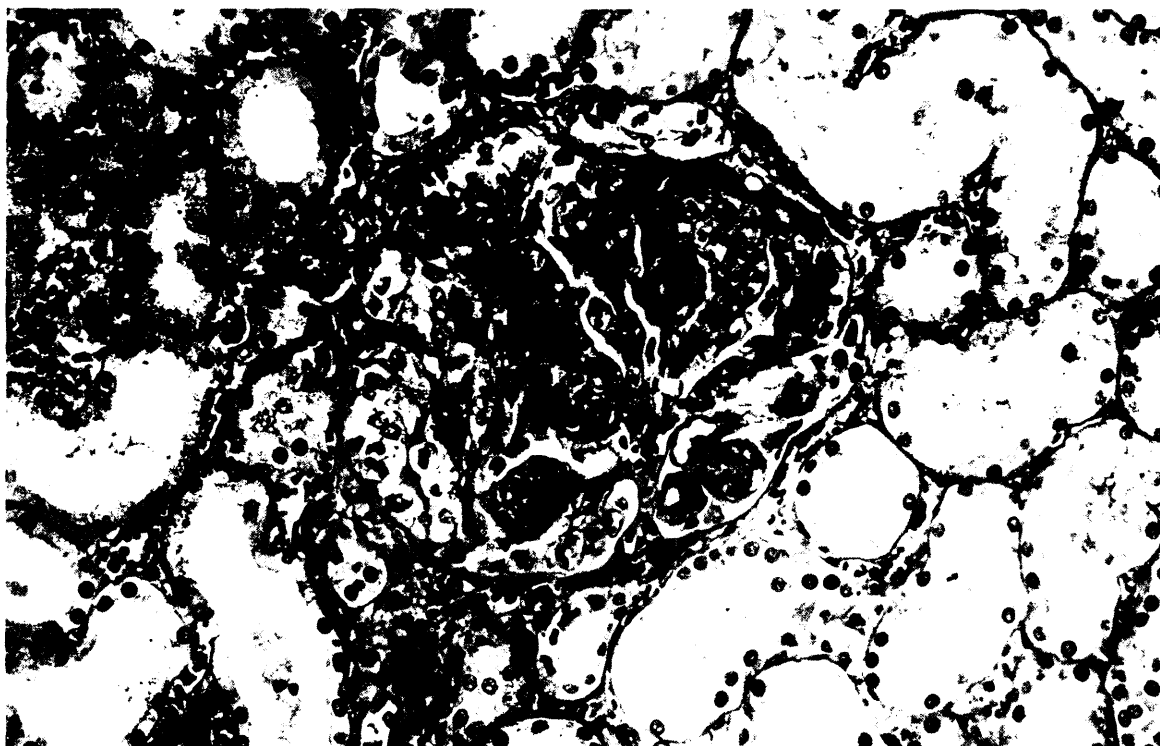


FIG. 79.—Caso L. E. D.-2 (A. P. n.º 72N49.—F. J. D.).
Riñón (H. E.).
Ovillo glomerular con proliferación extracapilar.

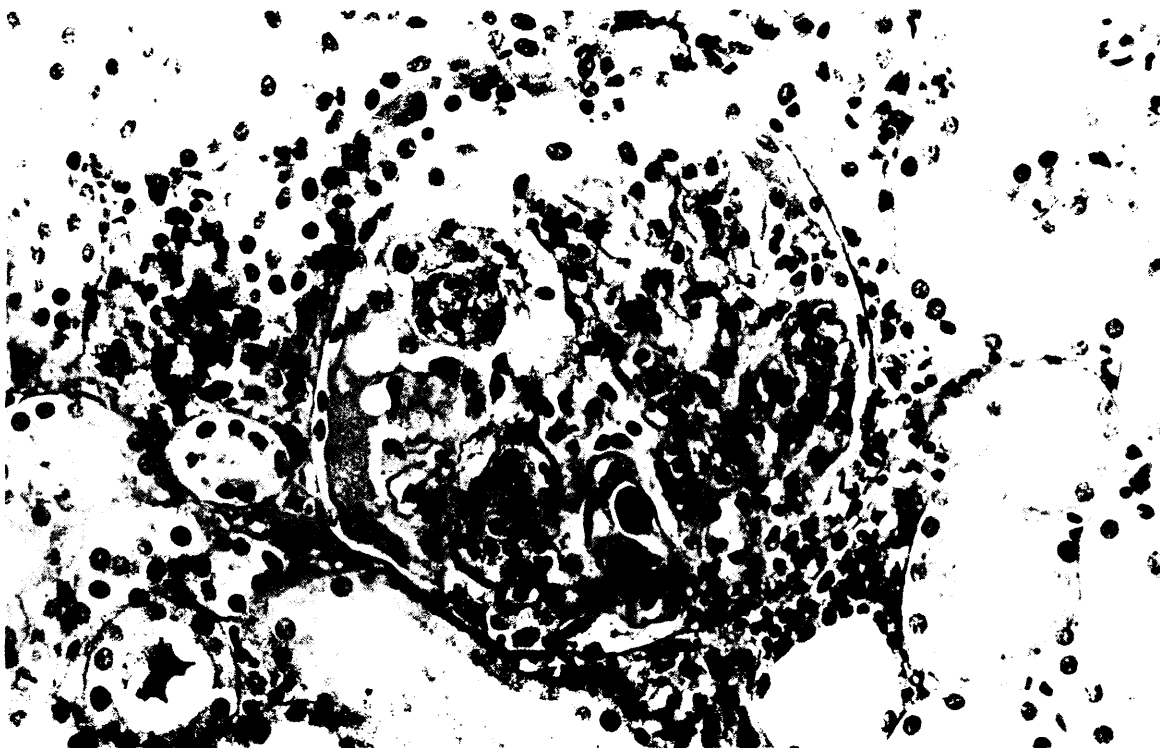


FIG. 80.—Caso L. E. D.-2 (A. P. n.º 72N49.—F. J. D.).
Riñón (H. E.).
Trombo fibrinoso en un capilar del ovillo glomerular.

fibroblástica que va disminuyendo la luz de los vasos. Estos depósitos progresan llegando a producirse auténticos anillos de material fibrinoide que ocupan la totalidad de la circunferencia vascular (284). En los casos en que, junto con ello, aparece una necrosis masiva de las láminas elástica y muscular, se aprecia también una infiltración celular de linfocitos, células plasmáticas y algunos polinucleares (284).

En la piel se puede ver este tipo de lesiones a nivel de algunos vasos del dermis profundo y suelen dar lugar a la aparición de "livedo reticularis" (100), como en otras anginitis.

De un 10 a un 17 por 100 de los casos muestran fenómeno de Raynaud (285) (286), condicionado por vasculitis y, con menos frecuencia, por la existencia de crioglobulinas. Por los mismos mecanismos surgen zonas de necrosis en partes acras, como dedos de manos y pies, nariz y orejas (285).

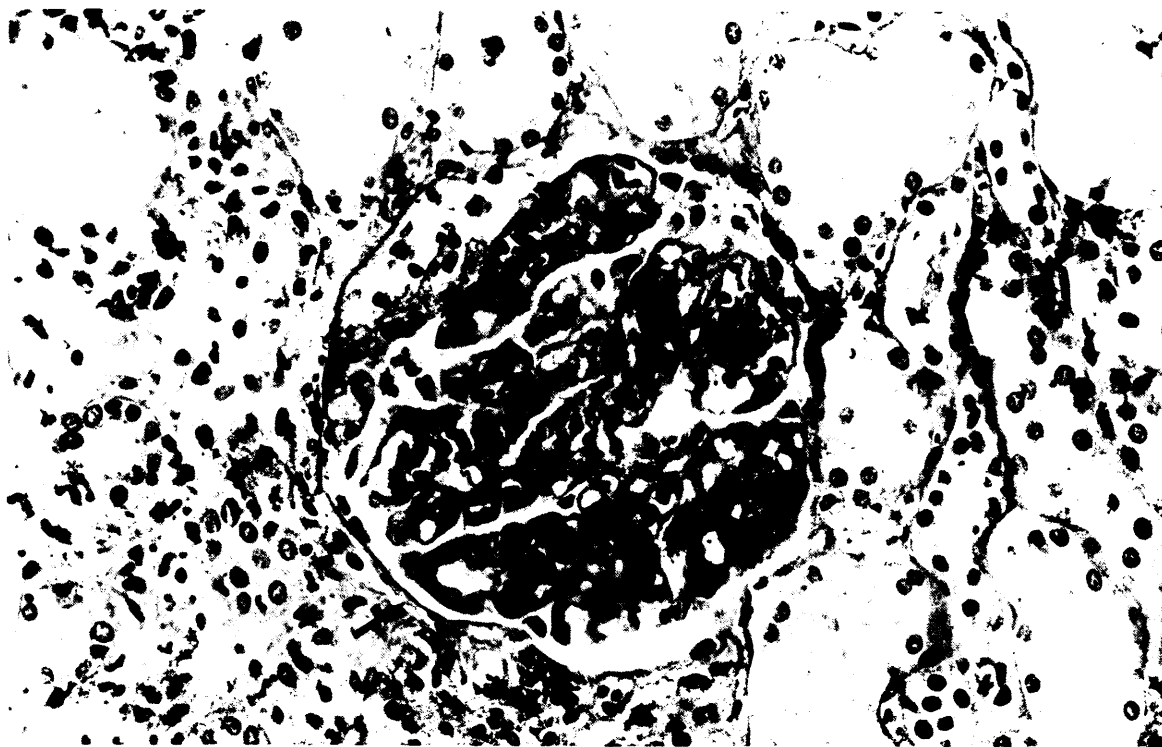


FIG. 81.—Caso L. E. D.-2 (A. P. n.º 72N49.—F. J. D.).
Riñón (H. E.).
Ovillo glomerular con "asas de alambre" (flecha).

En el riñón, independientemente de las lesiones glomerulares, no es raro observar arteritis de los vasos de pequeño y mediano calibre e incluso a nivel de las arterias interlobulares (284).

Gran interés clínico y anatomopatológico ofrecen las lesiones vasculares del lupus eritematoso a nivel cerebral. Aunque hace algunos años, en 1954, HARVEY y colaboradores (286) juzgaban que sólo el 37 por 100 de los pacientes con lupus eritematoso te-

nían afectación del sistema nervioso central, más recientemente (287) se ha comprobado que hasta un 75 por 100 de los enfermos presentaban lesiones cerebrales mientras que sólo en un 8 por 100 se afecta el sistema nervioso periférico.

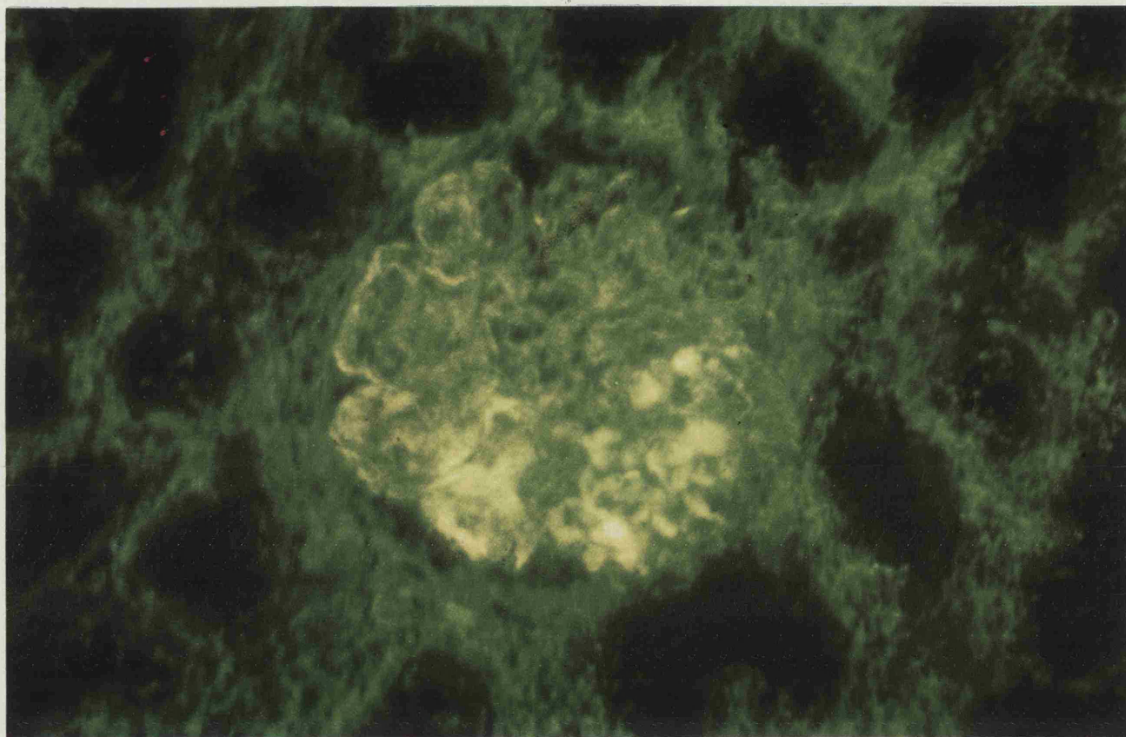


FIG. 82.—Caso L. E. D.-2 (A. P. n.º 72N49.—F. J. D.).
Riñón (Inmunofluorescencia).
Suero anti-Ig G marcado con fluoresceína. Notable fijación de suero anti-Ig G de topografía parietal.

Los síntomas son de lo más variado y están casi siempre producidos por pequeños infartos en corteza o tronco cerebral, por vasculitis (287). Las lesiones cerebrales son la segunda causa, en orden de frecuencia, de fallecimiento de los enfermos con lupus eritematoso, después de la insuficiencia renal (285).

Desde el punto de vista histológico se alteran, por regla general, los pequeños vasos que muestran signos de necrosis fibrinoide subintimal, y con mucha frecuencia, imágenes compatibles con "púrpura trombótica trombocitopénica" (PTT) (283).

Es sabido que, hoy en día, se considera a la P. T. T. como un síndrome (29) que puede aparecer en diversas enfermedades, entre ellas el lupus eritematoso (28).

También a nivel pulmonar pueden surgir lesiones vasculares que condicionen una hipertensión pulmonar importante (288) (289), aunque es más frecuente la afectación de los vasos pleurales (283).

La vasculitis lúpica a nivel del miocardio favorece, junto con otras lesiones musculares, la aparición de insuficiencia cardíaca por miocarditis (285).

Y en aparato digestivo, al igual que en otras angeitis, no es raro que, en casos de afectación vascular aparezcan hemorragias digestivas o crisis de dolor abdominal, que en muchas ocasiones están en relación con episodios de pancreatitis, también producida por vasculitis (283).

Por último, hemos de citar la gran importancia que tiene la aparición de fibrosis periarterial de las arterias centrales de los corpúsculos de Malpigio del bazo que en algunos casos se acompaña de necrosis (283) y que es de un gran valor diagnóstico de lupus eritematoso (290), pero no totalmente patognomónico, ya que se ha observado también, aunque muy raramente, en otros procesos (283).

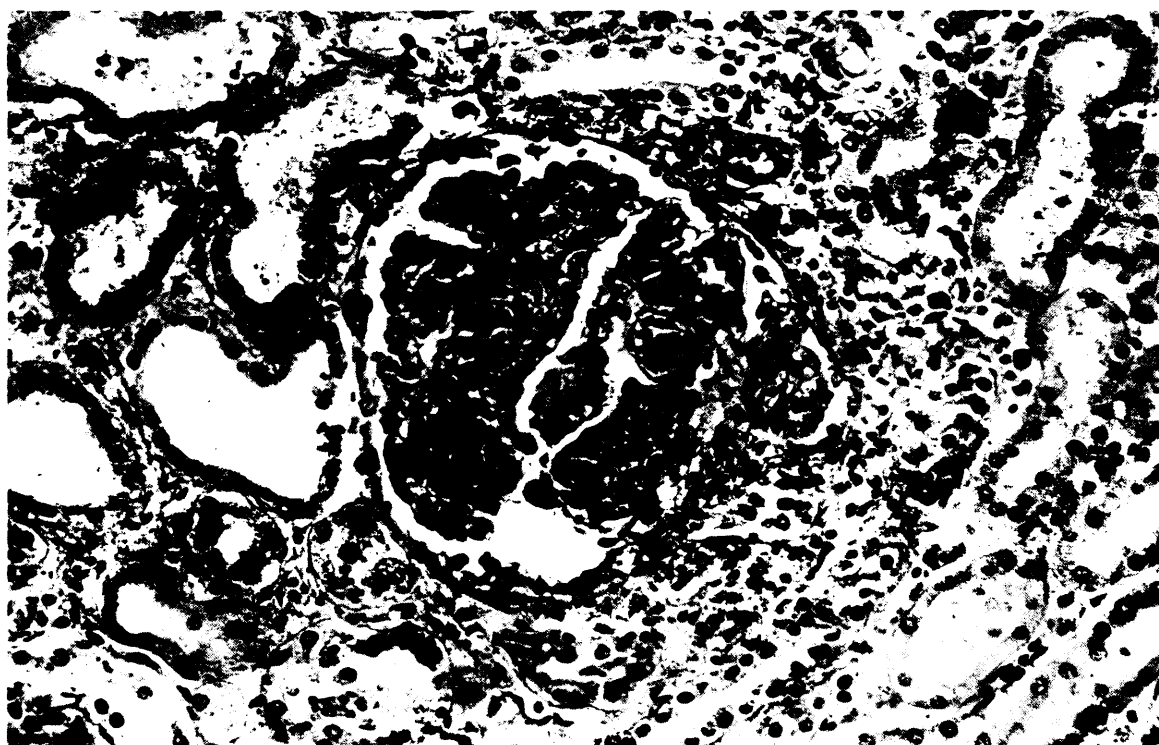


FIG. 83.—Caso L. E. D.-2 (A. P. n.º 72N49.—F. J. D.).
Riñón (H. E.).
Ovillo glomerular con proliferación intra y extracapilar.

Una vez expuestos los síntomas clínicos y los hallazgos histológicos más sobresalientes de la angeitis lúpica vamos a comentar tres casos, uno de los cuales puede considerarse como "caso frontera", pero que es, al igual que los otros dos, bastante demostrativo.

El primero de los enfermos fue visto por primera vez en diciembre de 1965. Se trataba de un varón de cuarenta y un años de edad, con poliartralgias, crisis dolorosas abdominales, acompañadas de náuseas y vómitos biliosos o alimenticios y brotes de erupciones cutáneas eritematosas, a veces con formación de vesículas o de edema angio-

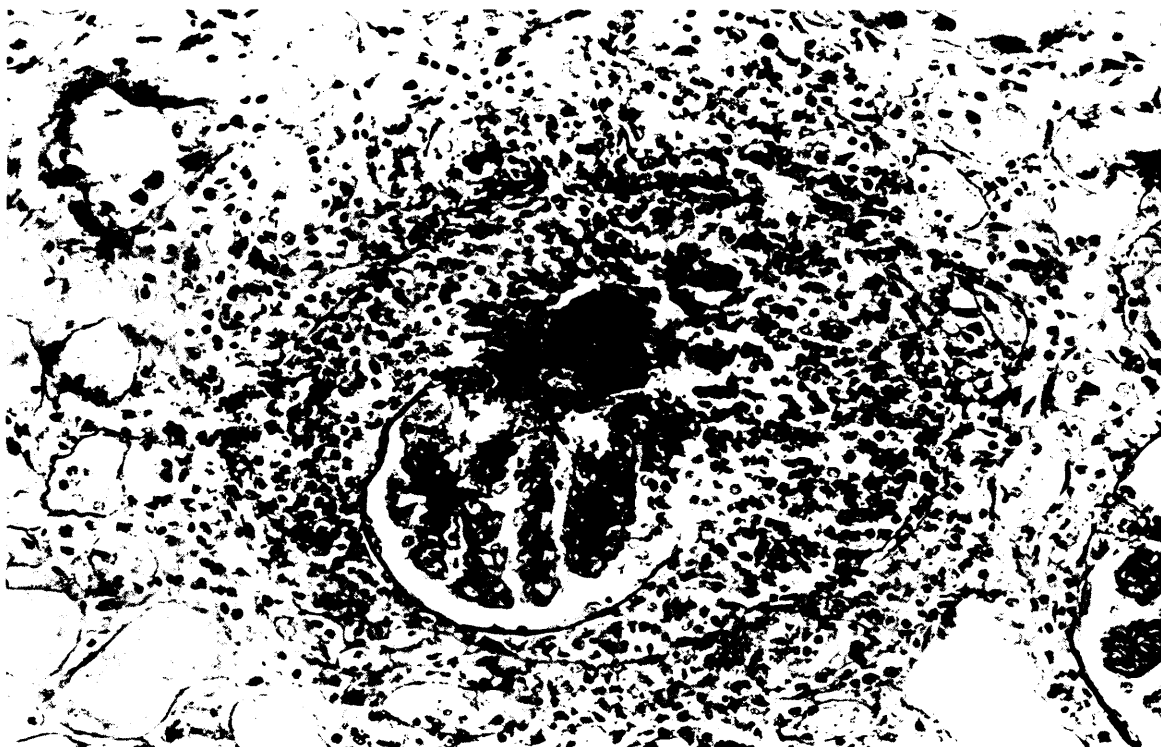


FIG. 84.—Caso L. E. D.-2 (A. P. n.º 72N49.—F. J. D.).
 Riñón (H. E.).
Conglomerados bacterianos a nivel del hilio glomerular, con reacción inflamatoria a su alrededor.

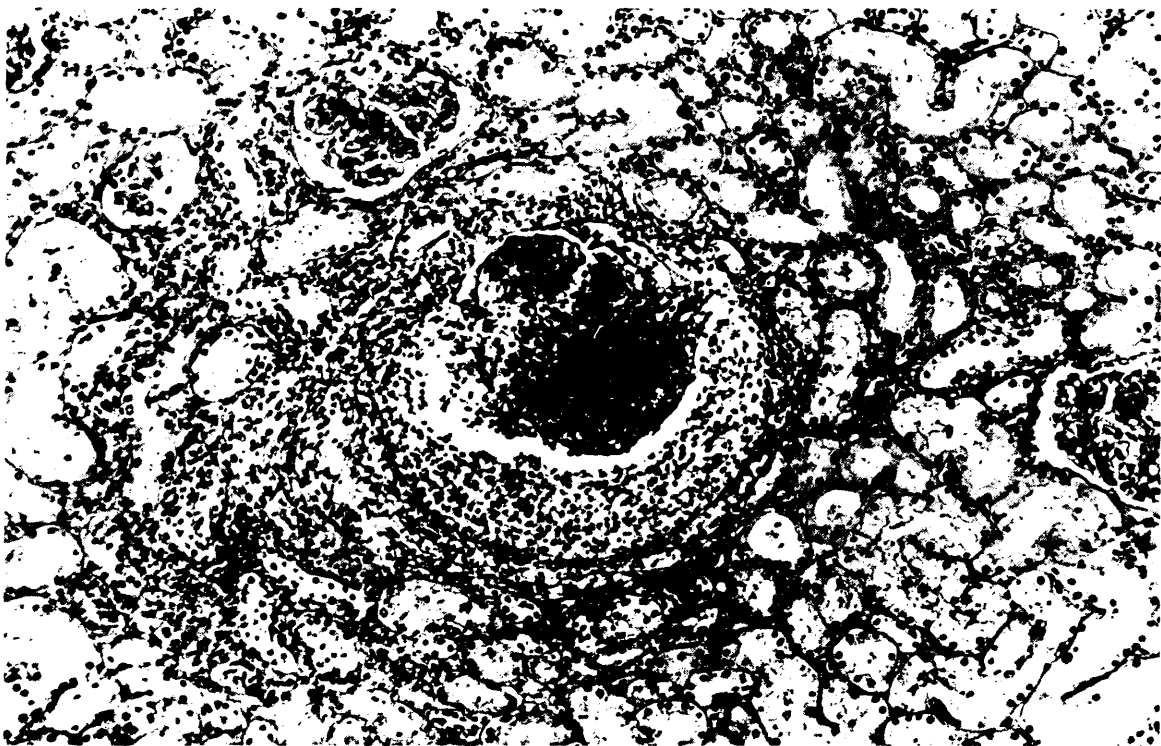


FIG. 85.—Caso L. E. D.-2 (A. P. n.º 72N49.—F. J. D.).
 Riñón (H. E.).
Foco séptico con reacción inflamatoria.

neurótico, además tenía discreta esplenomegalia. Y en los estudios analíticos, velocidad de sedimentación elevada, buena función renal, aumento de los niveles de gammaglobulina, fenómeno L. E. reiteradamente positivo y cifras de amilasa elevada en sangre, coincidiendo con los episodios de dolor abdominal. En los análisis de orina sólo indicios de proteinuria sin otras alteraciones. Las repetidas biopsias renales que se le han practicado en el curso de su enfermedad demostraron siempre lesiones en pequeñas arterias y arteriolas con necrosis fibrinoide subendotelial, hiperplasia de la capa media y reducción secundaria de la luz vascular. En las primeras biopsias no se comprobaron lesiones glomerulares, pero posteriormente apareció una glomerulitis mínima con depósitos mesangiales de IgG, IgA, IgM y complemento y, de forma focal, en la íntima de las arterias y arteriolas.



FIG. 86.—Caso L. E. D.-2 (A. P. n.º 72N49.—F. J. D.).
Válvula mitral con fenómenos inflamatorios y acúmulos bacterianos.

Este enfermo no mejoró con terapéutica combinada de esteroides y antipalúdicos de síntesis, y ascendieron, además, sus cifras de gammaglobulina. Sólo con 6-mercaptopurina, que se inició en 1967, mejoró, pero el fenómeno L. E. siguió siendo reiteradamente positivo hasta que en 1972 se cambió la 6-mercaptopurina por ciclofosfamida. A partir de entonces se negativizó el fenómeno L. E. y está asintomático en la actualidad, aunque en las biopsias renales siguen apareciendo signos acusados de angeitis.

Este es, por tanto, un enfermo con lupus eritematoso, algo atípico, con angeitis cutánea, responsable de los brotes eruptivos, episodios de pancreatitis, de casi seguro mecanismo vascular y afectación vascular renal, con lesiones glomerulares escasas.

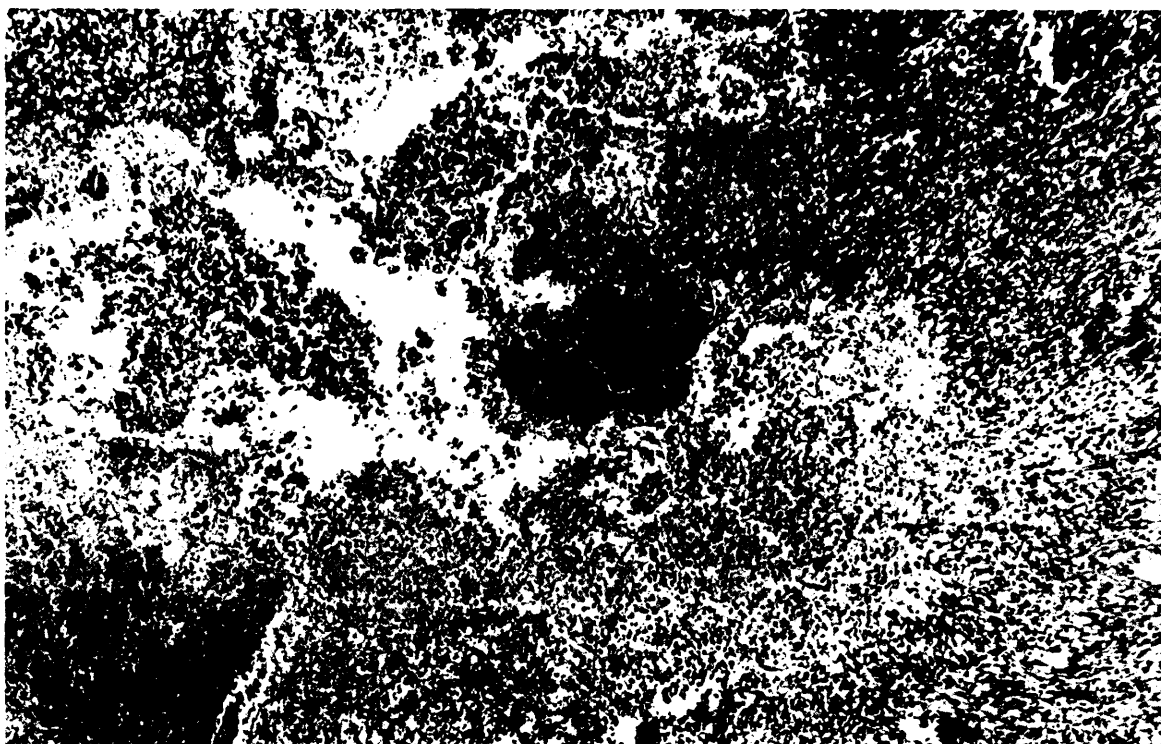


FIG. 87.—Caso L. E. D.-2 (A. P. n.º 72N49.—F. J. D.).
Válvula mitral (H. E.).
Detalle de la anterior mostrando los acúmulos bacterianos.

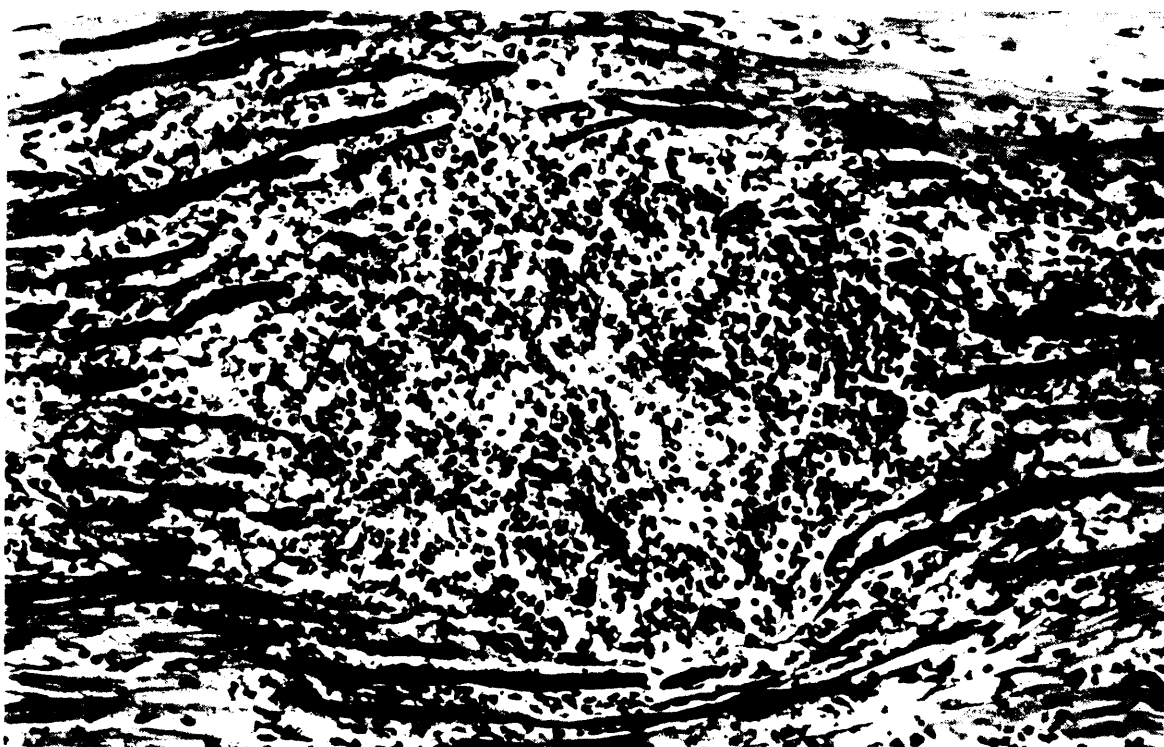


FIG. 88.—Caso L. E. D.-2 (A. P. n.º 72N49.—F. J. D.).
Corazón (H. E.).
Miocarditis focal.

El segundo caso era un niño de doce años de edad que llevaba aproximadamente un año con febrícula o fiebre alta, junto con poliartralgias, úlceras necróticas en labios y poliadenopatías que presentó un cuadro brusco de cefalea y moderada rigidez de nuca. Posteriormente tuvo crisis convulsivas y aparecieron signos generalizados de hipertonia e hiperreflexia y luego melenas. En los análisis, anemia moderada y aumento de la velocidad de sedimentación. Función renal moderadamente disminuida (30 ml/minuto de Ccr, con creatinina en sangre sólo de 0,9 mg. %) y proteinuria, microhematuria y cilindros hialino-granulosos en la orina. Marcada hipoalbuminemia (1,83 grs. %), con gammaglobulina en el límite superior de la normalidad (1,42 grs. %). Fenómeno L. E. positivo y complemento (C'3) bajo, de 28 mg. por 100. Después de comenzar con el cuadro de melenas el fibrinógeno descendió a 38 mg. por 100, las plaquetas a 14.000 por mm³ y el fi-test fue positivo al 1/80. A pesar de realizarse tratamiento apropiado, falleció por sepsis estafilocócica. Y en el estudio necrópsico se comprobó un cuadro de lupus eritematoso, con nefropatía lúpica, endocarditis de Libman-Sacks, poliserositis y



FIG. 89.—Caso L. E. D.-2 (A. P. n.º 72N49.—F. J. D.).
Plexos coroideos (P. A. S.).
Depósitos fibrinoides.

sepsis por gram-positivos. Además existía una neumonitis lúpica y, sobre todo, una angitis necrotizante con hiperplasia de la pared y estrechamiento de la luz vascular sobre todo a nivel cerebral y de tracto intestinal (figs. 79 a 92).

Hemos de señalar en este caso que la disminución del complemento, comprobada aquí, ocurre fundamentalmente no sólo en los casos de nefropatía lúpica, sino sobre todo

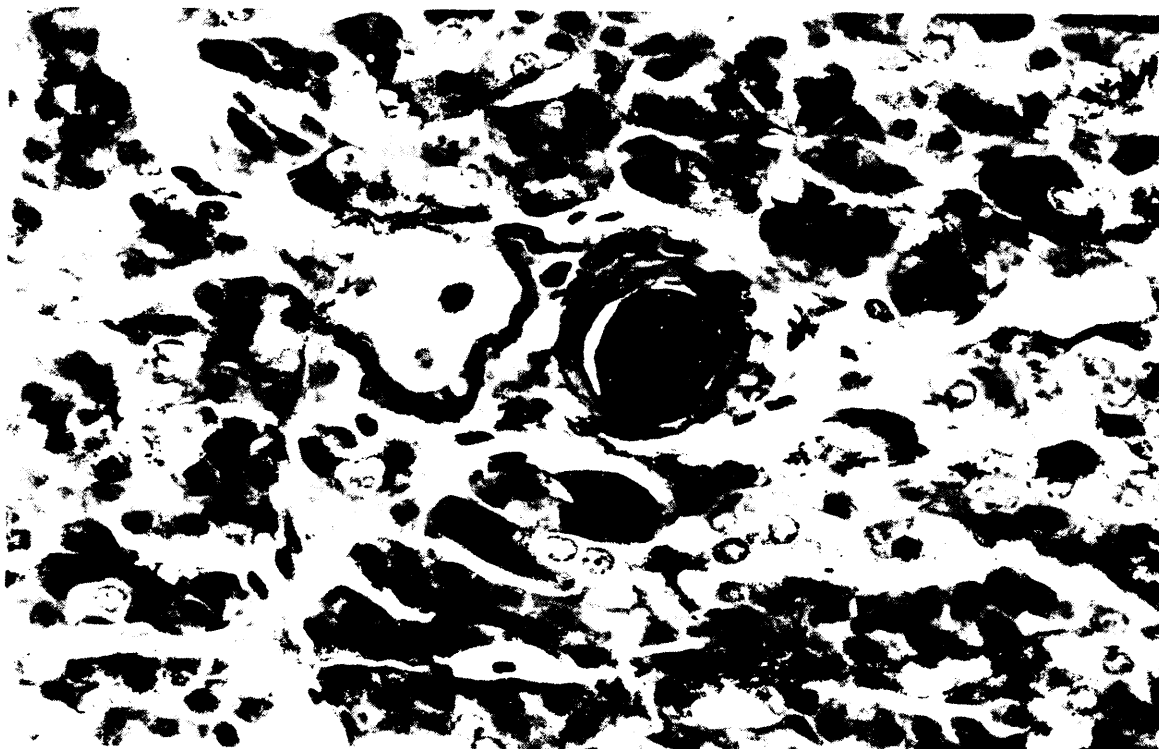


FIG. 90.—Caso L. E. D.-2 (A. P. n.º 72N49.—F. J. D.).
Páncreas (P. A. S.).
Trombo fibrinoso en una arteriola pancreática.

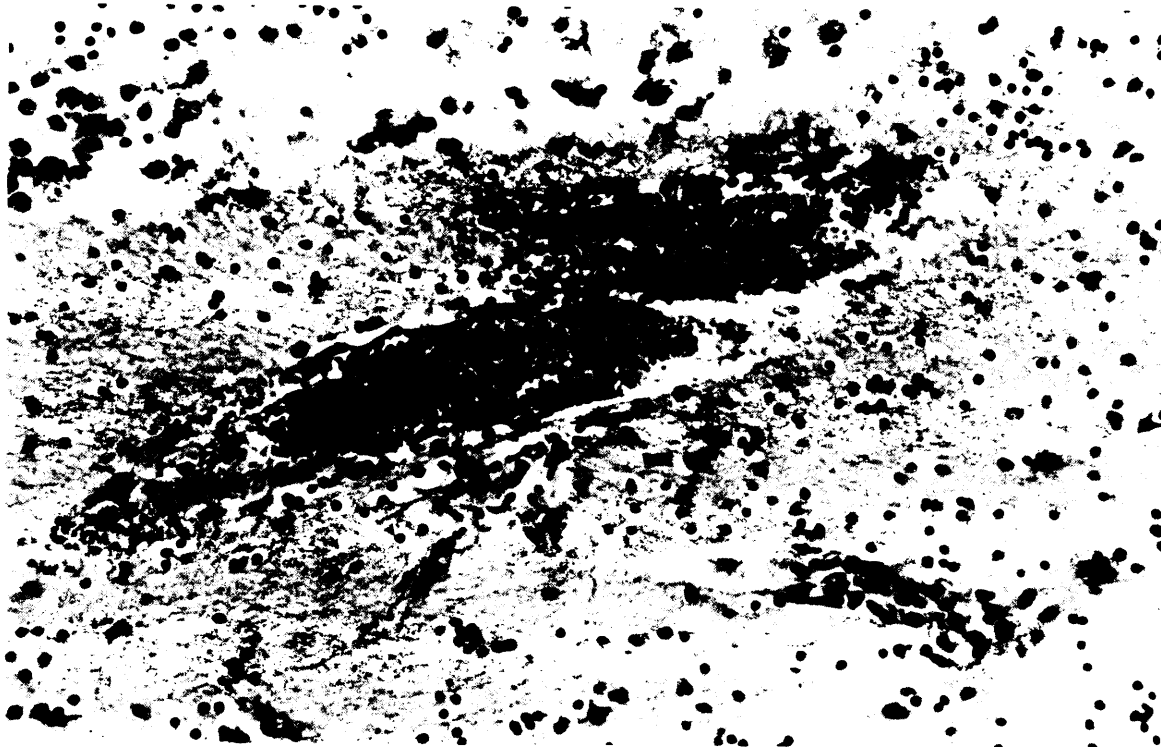


FIG. 91.—Caso L. E. D.-2 (A. P. n.º 72N49.—F. J. D.).
Cerebro (H. E.).
Hemorragia perivascular.

en los casos graves con vasculitis muy difusa, con grandes depósitos de nucleoproteínas a esos niveles (285).

También cabe reseñar en este caso la aparición de una "coagulación intravascular diseminada" que puede acontecer tanto en las angeitis necrotizantes como en las sepsis (211) (291); ambas circunstancias concurrían en este enfermo, no obstante pensamos que la causa de su cuadro de CID fue en realidad la angeitis, ya que el paciente presentaba signos de esta complicación previamente a la aparición de la septicemia.

No se pudo realizar en este paciente arteriografías cerebrales que, en ocasiones, pueden demostrar la existencia de lesiones vasculares de una forma similar a como ocurre en otras angeitis necrotizantes (138) (139).

También en enfermos con vasculitis de localización cerebral, por alteración de la barrera hematoencefálica, pueden observarse depósitos múltiples de material radiactivo

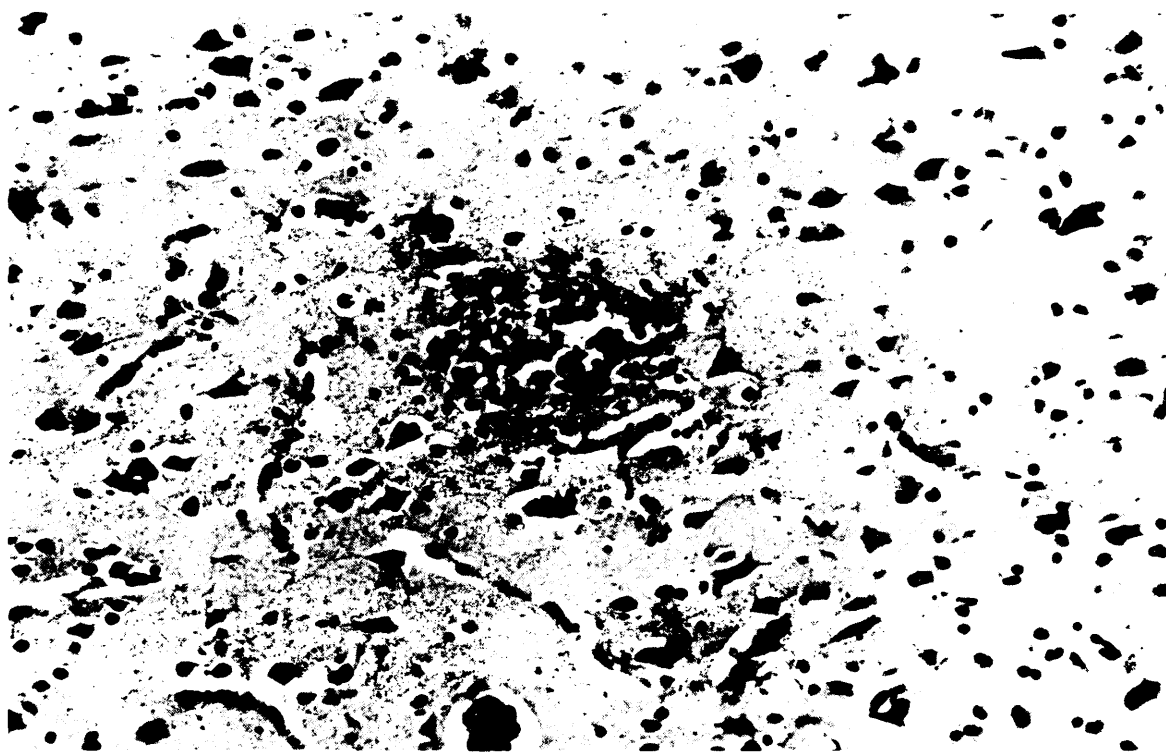


FIG. 92.—Caso L. E. D.-2 (A. P. n.º 72N49.—F. J. D.).
Cerebro (H. E.).
Microabscesos.

cuando son sometidos a una gammagrafía cerebral; esta prueba, en sí sencilla de realizar, tiene un gran interés diagnóstico, pero tampoco se realizó en este paciente.

Por último el tercer enfermo, era otro varón, de cincuenta y un años, que comenzó con un cuadro de fiebre, orinas oscuras y posteriormente un cuadro cutáneo caracterizado por exantema pruriginoso en miembros inferiores, eritema palmar y, luego, necrosis

parcial del pabellón auricular izquierdo. Todo ello se había presentado en el curso de siete meses y en la exploración se apreciaba, además, un doble soplo aórtico de estenosis e insuficiencia combinadas con tensiones arteriales de 200/40, pulso céler y hepa-

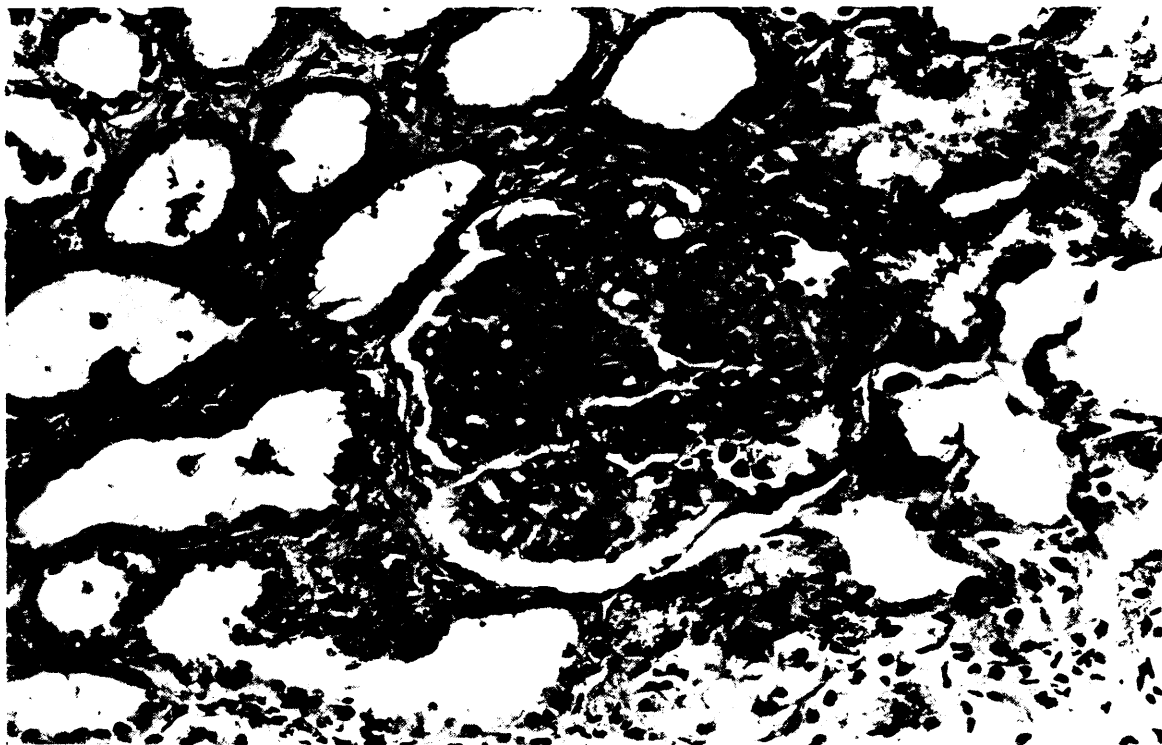


FIG. 93.—Caso L. E. D.-3 (A. P. n.º 32397.—F. J. D.).
Riñón (H. E.).
Ovillo glomerular con proliferación endocapilar y obliteración de las luces.

tomegalia de éstasis. El hemograma demostró anemia y velocidad de sedimentación acelerada con plaquetas normales. La función renal estaba reducida, con 45 ml/minuto de Ccr y 1,36 mg por 100 de creatinina en sangre. Existía aumento de la gammaglobulina (2,80 grs. %) en el proteinograma. La reacción de Wassermann fue positiva y el fenómeno L. E. negativo. En orina existía discreta proteinuria, hematuria, leucocituria y cilindruria. La radiografía de tórax mostró éstasis pulmonar y aumento de ventrículo izquierdo y el electrocardiograma reveló signos de hipertrofia ventricular izquierda. Diversos hemocultivos fueron negativos.

Los estudios biópsicos revelaron, a nivel renal una glomerulonefritis proliferativa intracapilar, pero también con proliferación extracapilar local y depósitos fibrinoides aislados en alguna arteria (figs. 93 a 95).

Y en la zona necrótica auricular se comprobaron dilataciones capilares en los que, "como verrugas" existían depósitos de material homogéneo P. A. S. positivo, a veces recubiertos de endotelio y en otras ocasiones mezclados con células mononucleares.

Fue tratado con corticosteroides, dieta hiposódica y digital, con lo que se mantuvo aceptablemente, pero pocos meses después falleció con un cuadro de insuficiencia cardíaca. En la autopsia se comprobó la existencia de una lesión aórtica con "verrugas" de depósito P. A. S. positivos en ambas caras de las valvas, lo que es totalmente típico de la endocarditis de Libmann-Sacks (292). Y en los vasos de pequeño calibre, a diversos niveles (corazón, pulmón, riñón, piel, bazo, ganglios) una angitis con trombos hialinos P. A. S. positivos. Estos últimos, junto con los depósitos verrugosos que se observaban en los capilares de la oreja necrosada, son idénticos a los descritos en la PTT o púrpura de Moschowitz (27) (29).

Así, pues, en este caso se plantean diversos problemas.

En primer lugar tiene, sin duda alguna, una endocarditis verrucosa no bacteriana de Libmann-Sacks. Esta lesión que se localiza de preferencia en la válvula mitral y en segundo lugar en la tricúspide, afecta a la aórtica, como en nuestro caso, con menor frecuencia (285) y acontece en un número variable de casos de lupus eritematoso, entre el 30 y el 74 por 100, según las series (285) (293) (294).

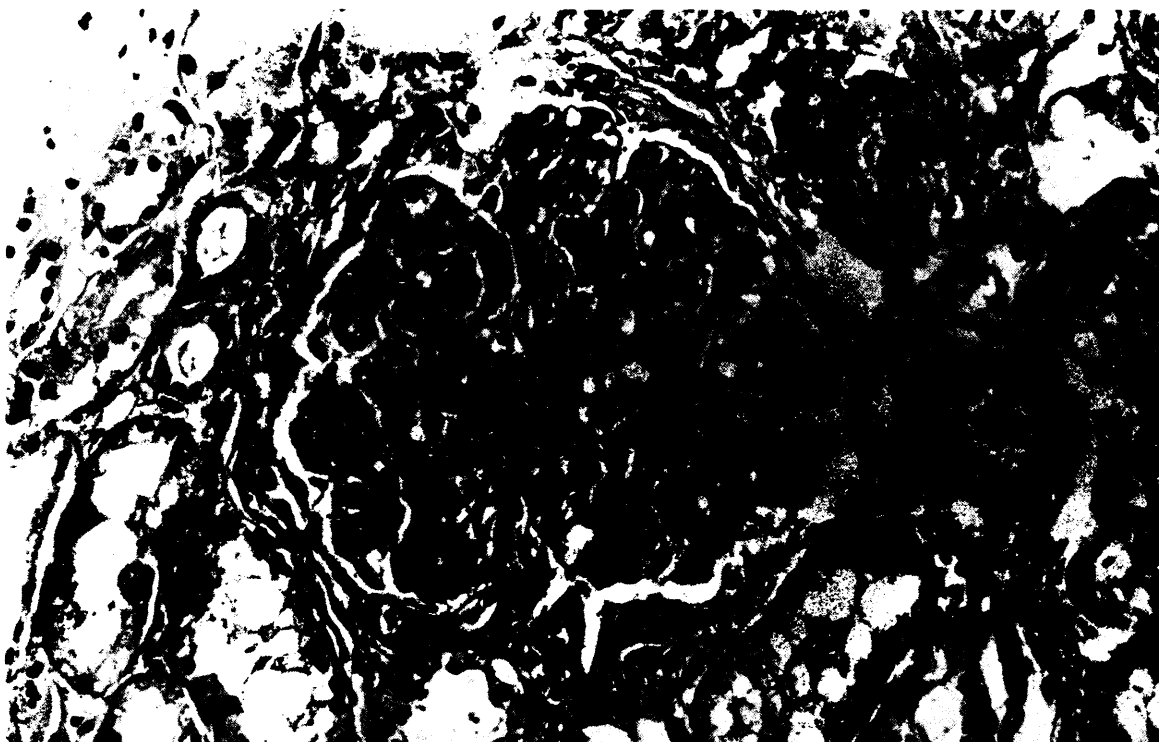


FIG. 94.—Caso L. E. D.-3 (A. P. n.º 32397.—F. J. D.).

Biopsia renal (H. E.).

Ovillo glomerular con marcados fenómenos proliferativos a expensas de elementos mesangiales y algunos leucocitos.

Aunque no es totalmente patognomónica de lupus eritematoso sí que es extraordinariamente característica de esta enfermedad (283) (292). Por este motivo y a pesar de

la negatividad del fenómeno L. E. y de no haberse encontrado cuerpos hematoxinófilos de Gross (293), que sí son patognomónicos, nos hemos inclinado a catalogar este caso de L. E. D. (283).

Como este caso fue estudiado antes de publicarse los trabajos de TUFFANELLI y FUKUYAMA (295) no se realizaron estudios de inmunofluorescencia en la piel que, se-

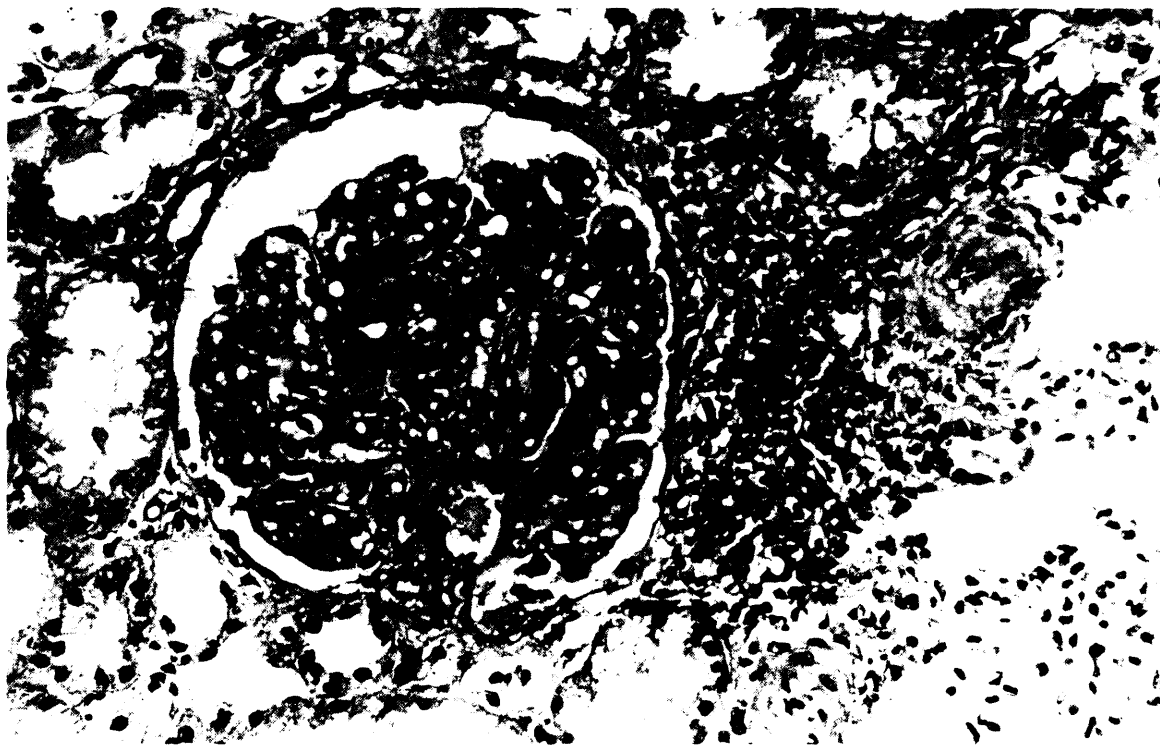


FIG. 95.—Caso L. E. D.-3 (A. P. n.º 32397.—F. J. D.).

Biopsia renal (H. E.).

La lesión glomerular es semejante a la anterior. Se observa un infiltrado inflamatorio en sus proximidades.

gún estos autores, demuestran la presencia de inmunoglobulinas y complemento a nivel de la unión dermo-epidérmica en el 92 por 100 de los enfermos con L. E. D.

El segundo problema reside en catalogar las lesiones vasculares de este enfermo. Estas ofrecen unas características morfológicas idénticas a las de la púrpura de Moschowitz. En ese sentido hay que consignar, como ya hemos hecho anteriormente, que en la actualidad este proceso se considera como un síndrome que puede complicar muchas enfermedades (29), como infecciones (aspergilosis, sepsis meningocócica), collagenosis, etc. La aparición de P. T. T. en casos de lupus eritematoso es un hecho conocido desde hace bastantes años (296), ya que fue probablemente FORDYCE, en 1899, el primero que lo observó, antes de la publicación del trabajo de MOSCHOWITZ. Posteriormente ha sido comprobada por GITLOW y GOLDMARK en 1939, por SIEGEL y colaboradores (297) en 1957 y, por último, en la revisión que realizaron en 1964 LEVINE y SHEARN comproba-

ron que en el 23 por 100 de los 151 casos estudiados por ellos existía evidencia cierta de la asociación de P. T. T. y L. E. D. (28).

Si tenemos en cuenta la similitud morfológica de la P. T. T. y la coagulación intravascular diseminada, comprobada incluso en los casos de C. I. D. inducidos experimentalmente (298) y consideramos al "síndrome de Moschowitz" como un cuadro de coagulación intravascular diseminada originada sobre una lesión vascular, no cabe duda que los procesos que cursan con angeitis, y en este caso concreto el L. E. D., si se complican con una C. I. D., lo que no es infrecuente, pueden mostrar un cuadro típico de P. T. T.

Ahora bien, en nuestro caso no existían datos clínicos ni analíticos que apoyaran el diagnóstico de púrpura trombohemolítica trombopénica, ya que ni había signos de anemia hemolítica microangiopática ni las plaquetas estaban reducidas. Quizás esto pueda explicarse porque el proceso se haya ido desarrollando de una manera lenta y paulatina, en cuyo caso la cifra de plaquetas no suele variar significativamente.

En el caso publicado por SIEGEL y colaboradores (297), el cuadro de P. T. T. también cursó lentamente y de forma oligosintomática.

La ausencia de sospecha clínica de C. I. D. en nuestro caso, motivó que no se realizaran estudios más completos de la coagulación que habrían podido aclarar totalmente el diagnóstico.

Aunque los tres casos de L. E. D., con angeitis que presentamos sean varones, no quiere ello decir que estas complicaciones sean más frecuentes en los raros casos de L. E. D. que aparecen en el sexo masculino. La angeitis lúpica al igual que el L. E. D. sin signos de vasculitis tiene una incidencia mucho mayor en las hembras (de 8 a 1 aproximadamente). Si hemos elegido estos casos es porque o son bastantes significativos o, como en el último, su filiación es difícil y demuestran la falta de límites precisos que se aprecian en muchas ocasiones ante estos tipos de enfermedades (12).

ANGEITIS EN LA DERMATOMIOSITIS-POLIMIOSITIS

Como es sabido, la única diferencia existente entre la dermatomiositis y la polimiositis es que en la primera existe afectación cutánea, en forma de eritema heliotropo de color lila en cara, lesiones eritematosas en el dorso de la mano a nivel de articulaciones metacarpo-falángicas e interfalángicas (signo de Gottron) y placas a nivel de rodillas, codos, cara interna de los maleolos, cuello y parte superior del torso, junto con debilidad muscular generalizada y simétrica, secundaria a una miopatía inflamatoria, de causa desconocida. Y en la polimiositis hay sólo afectación muscular idéntica a la de la dermatomiositis, pero no existen lesiones cutáneas.

Sin embargo, a pesar de que la mayoría de los autores están de acuerdo con incluir dentro de una misma entidad a estos dos procesos, como acabamos de exponer (299) (300) (301) (302), hay también quien considera que son dos enfermedades diferentes (303).

La aparición de angeitis en la dermatomiositis es mucho más frecuente en la infancia (300) hasta el punto que algunos autores denominan "angiopatía sistémica" a la dermatomiositis infantil (304) y BOHAN y PETER (299) le dedican un grupo aparte, el IV, dentro de los cinco apartados en que sitúan a las diversas formas clínicas de polimiositis-dermatomiositis.

•Se afectan los pequeños vasos (arterias, capilares y venas) de la piel, aparato digestivo, nervios y músculos, con infiltración celular de la adventicia y de la capa media de la pared vascular y una hiperplasia de la íntima, manteniéndose bastante intacta la elástica interna. En algunos vasos se forman trombos de fibrina (300), que ocluyen total o parcialmente su luz.

Con técnicas de inmunofluorescencia se han visto depósitos de IgG, IgM y C'3 en 17 de 39 enfermos con dermatomiositis a nivel de la pared de los pequeños vasos musculares (305). Teniendo en cuenta que de los 11 casos infantiles que había en esta serie, en nueve se objetivaron los depósitos mencionados, los autores piensan que en los niños afectados de este proceso debe existir una vulnerabilidad vascular infantil que favorezca esas lesiones, probablemente a través de depósitos de inmuno-complejos. No obstante, posteriormente se ha comprobado (306) que si bien las lesiones vasculares generalizadas son más frecuentes en la forma infantil de dermatomiositis, existen alteraciones de los pequeños vasos musculares, que secundariamente condicionan una isquemia muscular, en la mayoría de los enfermos portadores de este proceso, cualquiera que sea el grupo a que pertenezcan.

La afectación vascular cutánea puede favorecer la aparición de fenómenos de Raynaud e incluso necrosis de la yema de los dedos (300) y también púrpura.

A nivel de aparato digestivo la vasculitis es responsable de pequeños infartos con úlceras o perforaciones gastrointestinales que complican la evolución de la enfermedad (304).

Y las lesiones de los “vasa nervorum” condicionan una neuropatía periférica sensitivo-motora que se ha bautizado con el nombre de “neuro-dermatomiositis” (300).

No tenemos recogido ningún caso de dermatomiositis con lesiones vasculares típicas.

LA VASCULITIS DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA

Del mismo modo que en otras colagenosis, también en la esclerodermia o “esclerosis sistémica progresiva” aparecen lesiones necrotizantes vasculares a diferentes niveles.

En la piel, uno de los lugares de elección de la enfermedad, pueden apreciarse dos tipos diferentes de alteraciones de los vasos de la dermis. Por un lado, en algunas arteriolas aparece una hialinización y fibrosis de su pared que conduce a un estrechamiento total o parcial con la isquemia tisular consiguiente (307). Y en otras ocasiones se observan claros signos de necrosis fibrinoide, junto con fragmentación de la lámina elástica interna del vaso.

Estas alteraciones vasculares, que pueden ponerse de manifiesto también en las arterias de los dedos, con métodos angiográficos en los que se demuestra un estrechamiento irregular o una obstrucción total de su luz (308) (309), condicionan la presentación, tan frecuente, de un fenómeno de Raynaud y de necrosis de los dedos.

En el aparato digestivo surgen asimismo lesiones de pequeñas arterias y arteriolas en forma de engrosamiento parietal y depósito de fibras colágenas perivasculares que en ocasiones dificulta la circulación y conduce a la producción de infarto o úlceras gastrointestinales. Lo mismo sucede en el hígado, bazo y ganglios linfáticos (310).

En el riñón se alteran desde las pequeñas arterias, arteriolas y asas del glomérulo hasta las arterias de mediano calibre, inter e intralobulares, apreciándose depósitos subendoteliales de mucopolisacáridos ácidos, fenómenos de necrosis fibrinoide y proliferación parietal de tejido conjuntivo acelular (311), surgiendo a veces “asas en hilo de alambre” en el ovillo glomerular. Su traducción clínica es en forma de hipertensión arterial grave y signos de insuficiencia renal.

A consecuencia de angeitis de los “vasa nervorum” se producen cuadros de neuropatía periférica como en otras colagenosis.

En el corazón no se afectan más que los pequeños vasos, por lo que no suelen producirse cuadros de infarto de miocardio.

Y tanto en los pequeños vasos del pulmón como en los de la pleura aparecen depósitos de mucopolisacáridos ácidos, fibrosis difusa de la pared, desdoblamiento o ruptura de la elástica interna y fibrosis perivascular que no parecen tener relación directa con la severidad de la fibrosis pulmonar que pueden tener estos pacientes (312).

Por último, en los enfermos que cursan con cuadros de colagenosis mixta o transicional, en los que existe una combinación de signos y síntomas de lupus, dermatomiositis y esclerodermia también se observan, como es lógico, angeitis necrotizantes (290).

VASCULITIS Y CRIOGLOBULINAS

Dentro de las inmunoglobulinas capaces de sufrir fenómenos de crioprecipitación cabe hacer tres grupos diferentes:

En el llamado tipo I se incluyen aquellas crioglobulinas que están constituidas por una sola inmunoglobulina monoclonal, ya sea IgG o IgM (las más frecuentes), IgA o cadenas ligeras (mucho más raro). Al lado de las "crioglobulinas monoclonales", los tipos II y III representan a las llamadas "crioglobulinas mixtas".

El tipo II está constituido por inmunocomplejos, en los que existe un componente monoclonal que actúa como anticuerpo frente a otro policlonal, que suele ser IgG; así se producen crioglobulinas IgM-IgG (las más frecuentes). IgG-IgG o IgA-IgG.

Por último, el tipo III lo forman las crioglobulinas mixtas policlonales, la mayor parte de las cuales no son otra cosa que inmunocomplejos, pero en los que no existe, a diferencia del tipo II, un componente monoclonal (25).

Las crioglobulinas del tipo I se asocian, por lo general, con enfermedades hematólogicas (mieloma, macroglobulinemia, síndromes mieloproliferativos) o corresponden a la llamada "crioglobulinemia esencial", siendo muy raro que aparezcan en otras enfermedades como artritis reumatoide o anemia hemolítica autoinmune. Sin embargo, las crioglobulinas del tipo II, y sobre todo las del tipo III, se presentan preferentemente en enfermedades de mecanismo inmunológico (colagenosis sobre todo), aunque pueden surgir también en procesos hematológicos, pero con menor frecuencia (25).

En los enfermos con crioglobulinemia, sobre todo de los tipos II y III, suele aparecer una púrpura vascular, a veces con equimosis y nódulos subcutáneos clínicamente idénticos a los síntomas de las angitis alérgicas cutáneas (313) y, además, con necrosis fibrinoide e infiltración por polinucleares de las paredes de los capilares y pequeños vasos (25).

Con estudio de inmunofluorescencia se ha comprobado el depósito de IgG, IgM y beta-1-C en las paredes de estos vasos (314) (315). Si se tiene en cuenta que la mayoría de estas crioglobulinas son inmunocomplejos y que, en la patogenia de las angitis necrotizantes precisamente juegan los complejos inmunes un importante papel, como vimos en capítulos anteriores, no es extraño que en las situaciones de crioglobulinemia, principalmente de los tipos II y III, aparezcan angitis necrotizantes.

No sólo en la piel, sino en otras zonas de la economía, como riñón (316), sistema nervioso (317) (318) o aparato digestivo (25), pueden surgir vasculitis necrotizantes a causa de la presencia de crioglobulinas. Y también se han visto necrosis distales en estas circunstancias en más de un 10 por 100 de los casos (25).

VI.—DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Ya consignamos en su momento las posibilidades de error diagnóstico entre cada una de las enfermedades que hemos venido estudiando y otros procesos no primitivamente vasculares.

Ahora, vamos a dedicarnos a los problemas de diagnóstico diferencial de diversos tipos de angeitis necrotizantes entre sí y con otras enfermedades inflamatorias de los vasos no necrotizantes.

ARTÉRITIS DE HORTON

Descrita inicialmente por Hutchinson, debe su nombre al autor que hizo una reseña más detallada de este proceso (26).

Suele cursar con fiebre o febrícula (341), con cefalea superficial a nivel, por lo general, de la arteria temporal, que está endurecida y sin pulso; disminución de visión por arteritis de la oftálmica; molestias dolorosas, a veces intensas, sobre todo en las raíces de los miembros (polimialgia reumática) (319) (320) (321), con marcada astenia y anemia con velocidad de sedimentación acelerada y aumento de globulinas, en particular de la fracción alfa-2 (321). Todo ello unido a su aparición, por lo general, en personas de edad (341) hace que en la mayoría de los casos su cuadro clínico sea, de por sí, bastante sugestivo. Más difícil es cuando la enfermedad surge sin cefaleas o si no se afecta la arteria temporal, sino otras ramas craneales o extracraneales.

De todos modos es difícil confundir habitualmente este cuadro con la Panarteritis nodosa y el resto de las angeitis.

Las lesiones cutáneas, salvo necrosis de la piel de la frente (322) o nódulos subcutáneos (319) en muy raras ocasiones, no existen y tampoco suele haber afectación neurológica periférica ni lesiones renales que son tan frecuentes en las angeitis necrotizantes.

La mayor dificultad diagnóstica, desde el punto de vista clínico, se plantea con la dermato-polimiositis (319), aunque en esta última los enzimas musculares se elevan notablemente, lo que no ocurre en la arteritis de Horton.

En el plano histológico las diferencias con P. A. N. y otras angeitis también suelen ser claras.

Las lesiones más típicas son la elastosis de la elástica interna y la aparición, a su alrededor, de "células gigantes" (11), por lo que Gilmour denominó al proceso "arteritis de células gigantes". Existe, además hiperplasia de la íntima y trombosis de la arteria con oclusión parcial o total de la luz vascular. No existen prácticamente nunca fenómenos de necrosis fibrinoide. Todo esto unido al hecho de que se ven afectados vasos de mayor calibre que en la P. A. N. y otras angeitis necrotizantes (320) hace que el diagnóstico histológico entre ambas sea fácil en líneas generales. Sin embargo hay algunos casos, poco frecuentes, de P. A. N. con afectación de la arteria temporal (56) y también se ha descrito, aunque con extrema rareza (323), la aparición de células gigantes en la pared de los vasos de pacientes con P. A. N., como en uno de nuestros enfermos (figuras 12 y 13).

Estos dos hechos podrían plantear algún problema diagnóstico en la Panarteritis nodosa y la arteritis de Horton, pero ello sólo ocurre en casos excepcionales.

Por último la evolución clínica de la arteritis de Horton suele ser benigna. En nueve casos que hemos tenido ocasión de observar sólo hubo un fallecimiento, mientras que el resto de ellos evolucionaron espléndidamente, con corticosteroides o inmunosupresores. Este es otro dato diferencial muy importante con la Panarteritis nodosa que, como sabemos, suele llevar una evolución más tormentosa y tiene un pronóstico mucho peor.

ARTERITIS DE TAKAYASU

La localización de la arteritis de células gigantes a nivel del arco aórtico, en personas jóvenes se conoce como enfermedad de Takayasu (324) en honor del oftalmólogo japonés que hizo la primera descripción del proceso. Por la ausencia de pulsos que la obstrucción del arco aórtico conlleva, se la ha denominado también "enfermedad sin pulso" (325) y es una de las causas del "síndrome de obliteración de los troncos supra-aórticos de Martorell-Fabré" (326).

Las diferencias existentes entre esta enfermedad y la arteritis de Horton estriban fundamentalmente en la edad de incidencia que en la arteritis de Takayasu suele ser infe-

rior a los cincuenta años (48), y en la de Horton es, por lo general, en enfermos seniles. También la localización del proceso es distinta y su pronóstico peor. No obstante hay casos de arteritis de células gigantes en los troncos supra-aórticos en personas de edad avanzada. Este hecho unido a que en un gran número de enfermos con arteritis de Takayasu existan signos de "polimialgia reumática" (327) (328) y a que desde el punto de vista histológico las lesiones sean prácticamente idénticas a las de la enfermedad de Horton hace pensar a muchos autores (12) (319) (327) (328) que ambos procesos no son sino formas clínicas diferentes de una misma entidad, con distinta expresión clínica y evolución derivadas de su localización.

El diagnóstico diferencial con la Panarteritis nodosa y otras angeitis necrotizantes es fácil y plantea los mismos problemas que expusimos al hablar de la arteritis de Horton, que creemos innecesario repetir.

TROMBOANGEITIS OBLITERANTE (ENFERMEDAD DE BUEGER)

Desde el punto de vista clínico esta enfermedad presenta una serie de signos y síntomas que, cuando acontecen conjuntamente, es difícil confundirla con otro proceso.

La aparición de claudicación intermitente, sobre todo en miembros inferiores, con trastornos tróficos precoces, unido a los síntomas de flebitis, en muchas ocasiones de tipo migratorio y la ausencia de fiebre junto con una notable normalidad de los datos analíticos (hemograma, etc.), salvo en los casos en que surgen fenómenos de necrosis tisular o infección secundaria (326), son datos muy significativos para su diagnóstico diferencial con la Panarteritis nodosa y otras angeitis necrosantes.

No obstante, puede haber errores de apreciación en algunas circunstancias que conviene señalar.

En primer lugar, los nódulos subcutáneos que surgen en el curso de las flebitis migratorias, se acompañan usualmente de cierto grado de inflamación de la piel que los recubre y pueden simular a los de la P. A. N.; en ese sentido conviene recordar que en la enfermedad de Buerger siguen siempre los trayectos venosos (326), lo que es altamente significativo con vistas al diagnóstico.

Este problema se planteó en uno de nuestros casos de enfermedad de Buerger que debutó con máculas violáceas y nódulos subcutáneos, apareciendo posteriormente, al cabo de algunos meses, signos de claudicación intermitente y fenómenos necróticos que orientaron correctamente el diagnóstico.

Aunque con poca frecuencia, algunos casos de Panarteritis nodosa y de angeitis alérgicas muestran en su evolución cuadros de insuficiencia vascular importante en miembros, incluso con necrosis (268); ello también puede inducir a confusión con la tromboangeitis obliterante, en estos casos el resto de la sintomatología debe dar las claves para un enjuiciamiento correcto del enfermo.

Por último, en los casos que cursan con marcadas atrofas musculares por los trastornos circulatorios y la neuropatía periférica que suele acompañar al proceso que nos ocupa, caben también dudas diagnósticas con la P. A. N. y angeitis con neuropatía periférica por afectación de los "vasa nervorum" (Churg-Strauss, angeitis alérgicas, etc.). El resto del cuadro clínico y, en último término, las imágenes histológicas, dilucidarán cuál es la naturaleza de la enfermedad.

Desde el punto de vista anatómo-patológico, lo más típico es una endarteritis con trombosis de la luz vascular y fenómenos inflamatorios de la pared con fibrosis posterior parietal y perivascular que se extiende a las venas y nervios contiguos (329).

En los tres casos observados por nosotros se comprobaron las lesiones endarteríticas y trombosis, pero conservando las arterias por lo general, la capa elástica externa y no apareciendo signos de degeneración mucoide ni fibrinoide, lo que es un dato capital para su diagnóstico diferencial con las angeitis necrotizantes.

La afectación visceral, aunque puede existir a diversos niveles (coronario, cerebral, etc.) (326), es por lo general muy rara y no la vimos en ninguno de nuestros enfermos.

HIPERTENSION MALIGNA

La hipertensión maligna es un cuadro clínico caracterizado por la aparición en individuos por lo general jóvenes, preferentemente varones y con frecuentes antecedentes familiares, de unas cifras tensionales muy elevadas y de difícil control terapéutico en muchas ocasiones, y cursan con lesiones vasculares precoces que conducen en breve espacio de tiempo a una afectación renal, cerebral o cardíaca irreversible en muchas ocasiones.

Junto a este conjunto sindrómico se tiende en la actualidad a incluir también dentro del concepto de "hipertensión maligna", según RAPADO (330), a la fase final de la hipertensión esencial, que suele mostrar signos de insuficiencia renal (aunque el cuadro se instaure de forma más lenta que en la hipertensión maligna genuina), y a todas las

situaciones en que coexiste una esclerosis renal con hipertensión arterial. Cabría llamar al primer grupo **hipertonía maligna genuina** y calificar a los otros dos casos como **hipertonía maligna secundaria**.

La hipertonía maligna muestra prácticamente siempre cifras de renina y angiotensina elevadas (82), que favorecen la presentación de las lesiones vasculares (331), posiblemente a través de la acción de la angiotensina II sobre receptores vasculares y de una reactividad anormal de las paredes arteriolas, dando lugar a dilataciones segmentarias de éstas, con alteraciones focales de la permeabilidad que permiten la entrada en las paredes de los vasos de macromoléculas plasmáticas alterando sus estructuras y apareciendo fenómenos de necrosis fibrinoide focal (332).

Es precisamente el hecho de la aparición de necrosis fibrinoide en la hipertonía maligna genuina y la presentación, con relativa frecuencia, de hipertensión y afectación renal en la P. A. N., lo que puede dar lugar a problemas de diagnóstico diferencial.

Desde el punto de vista clínico faltan, por lo general, en la hipertensión maligna muchos de los síntomas que aparecen con gran frecuencia en la Panarteritis nodosa, como son la fiebre, la neuropatía periférica o los síntomas digestivos.

Y desde el ángulo anatomopatológico, aun cuando las lesiones vasculares suelen ser segmentarias en ambas entidades, en la hipertonía maligna genuina se afectan sobre todo las arteriolas, no aparecen fenómenos de infiltración celular inflamatoria ni en la pared ni alrededor de los vasos (lo que sí ocurre en la P. A. N.) y suele haber, en cambio, además de la necrosis fibrinoide una hiperplasia laminar "en hojas de cebolla" en las arteriolas, no siendo infrecuente que secundariamente surjan hemorragias parietales y trombosis (330) (333).

Como ejemplo citaremos un caso nuestro que cursó con cifras muy altas de tensión arterial (280/281), insuficiencia renal (Ccr 22 ml/m.) y síndrome nefrótico, apreciándose en la biopsia renal la existencia de necrosis fibrinoide arteriolar sin signos inflamatorios y una esclerosis zonal secundaria, glomérulo-intersticial.

SINDROME DE GOODPASTURE

Este proceso que cursa con hemoptisis, ocasionadas por una alveolitis hemorrágica, y con insuficiencia renal, en relación con una glomerulonefritis necrotizante, por lo general segmentaria y focal, pero en ocasiones proliferativa difusa (131), puede confundirse con algunos tipos de angeitis necrotizantes que cursen con síntomas pulmonares y renales, sobre todo con algunas formas graves de angeitis por hipersensibilidad y con la

granulomatosis de Wegener. Más difícil es confundirlo con la Panarteritis nodosa, ya que en esta enfermedad, como se sabe, son muy poco frecuentes los síntomas pulmonares.

El diagnóstico diferencial se basa, fundamentalmente en los exámenes histológicos, dado que en el síndrome de Goodpasture no existen, por lo general, lesiones vasculares (8) (335). No obstante, HEPTINSTALL señala que en algunos casos de síndrome de Goodpasture pueden apreciarse vasculitis similares a las de la P. A. N. (131). Estos enfermos constituyen en ocasiones un dilema para su diagnóstico correcto, toda vez que la afectación glomerular es, desde el punto de vista histológico, muy similar.

No es improbable que estos enfermos con vasculitis representen una entidad diferente del "síndrome de Goodpasture" y sean casos de angeitis alérgica con lesiones pulmonares y renales dominantes.

GLOMERULONEFRITIS GRANULOMATOSA

Este síndrome descrito por MC MANUS y HORNSBY (336) y caracterizado por la aparición dentro de los glomérulos de un granuloma formado por células epitelioides y, al mismo tiempo, de una angeitis necrotizante en intestino, vejiga, bazo y otros órganos quizá no represente otra cosa que una localización especial de ciertas angeitis, como la granulomatosis de Wegener (131), o algunas angeitis alérgicas, ya que se han visto casos similares en enfermos con sensibilización a hidantoinas (337).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE LAS DIVERSAS ANGEITIS NECROTIZANTES

Vamos a estudiar ahora los problemas de enjuiciamiento que ocasionan los diferentes procesos que se integran en este apartado y que hemos venido analizando por separado en los capítulos precedentes de este trabajo.

Las angeitis alérgicas cutáneas no suelen presentar, usualmente, problemas con la Panarteritis nodosa, enfermedad de Churg-Strauss o granulomatosis de Wegener.

Tan sólo en las formas nodulares con que cursan algunas angeitis cutáneas (160) (262) pueden surgir dudas con la Panarteritis nodosa cutis, es decir con aquellos casos de P. A. N. que sólo tienen localización cutánea y cursan con brotes de nódulos subcutáneos (334). La buena evolución que, por regla general, suelen llevar estos casos de P. A. N., a veces con remisiones espontáneas, contribuyen a aumentar los problemas de diagnóstico entre ambas entidades, y que en algunos casos sólo los hallazgos anatomopatológicos permiten llegar al diagnóstico correcto.

Tampoco suele ser difícil diferenciar la Panarteritis nodosa y la granulomatosis de Wegener, sobre todo teniendo en cuenta el cuadro clínico de esta última, mucho más recortado que el de la P. A. N.

No es preciso comentar de nuevo las peculiaridades anatomopatológicas, tan distintas entre sí, de estas enfermedades.

Más peliagudo suele ser el diagnóstico diferencial entre las "angeitis alérgica granulomatosa" (Churg-Strauss) y la granulomatosis de Wegener, por cuanto que ambas muestran granulomas extravasculares y lesiones vasculares necrotizantes en los exámenes histológicos, además de cursar clínicamente con síntomas y signos de afectación pulmonar (condensaciones, derrame pleural). La mayor frecuencia de afectación de vías aéreas superiores en la enfermedad de Wegener y la existencia más habitual de eosinofilia en el "Churg-Strauss" son datos clínicos bastante significativos a la hora de establecer el diagnóstico.

En ese sentido hemos de consignar que sólo uno de nuestros enfermos con granulomatosis de Wegener tuvo eosinofilia (de 1.000 por mm^3), mientras que todos los que padecieron de enfermedad de Churg-Strauss tuvieron eosinofilia, que sólo en una ocasión fue inferior a 1.000 por mm^3 y en tres de los siete casos fue superior a los 10.000.

Vamos a centrarnos a continuación en el examen diferencial de la Panarteritis nodosa, angeitis de Churg-Strauss y púrpura de Schönlein-Henoch. (Véase Tablas LII, LIII y LIV.)

Por medio de la aplicación de la prueba de probabilidad exacta de Fisher (46) y

de la χ^2 para muestras independientes hemos estudiado comparativamente diversos signos, síntomas y datos analíticos entre estos tres procesos, tomándolos dos a dos.

El asma bronquial tiene un valor muy significativo a favor de la angitis de Churg-Strauss, tanto si se compara con la P. A. N. ($p = 0,00062$, $\chi^2 = 14,187$) como con la púrpura de Schönlein-Henoch ($p = 0,00124$, $\chi^2 = 10,70$), mientras que no es significativo, si se comparan la P. A. N. y la púrpura de Schönlein-Henoch, cosa lógica, dada la escasísima o nula frecuencia del asma bronquial en estas dos últimas entidades.

La aparición de neuropatía periférica no es un dato útil para diferenciar la P. A. N. y el Churg-Strauss, pero sí lo es, y mucho, entre estos dos procesos y la púrpura de Schönlein-Henoch. ($p = 0,00020$ y $\chi^2 = 11396$ entre P. A. N. y Schönlein-Henoch. Y $p = 0,00014$ y $\chi^2 = 14,37$ entre Churg-Strauss y Schönlein-Henoch).

No existe significación diferencial entre los tres procesos, en relación con la presencia de síntomas articulares, dado que éstos aparecen con bastante frecuencia en todos ellos.

En cuanto al dolor abdominal su presencia, en nuestra casuística, sólo es moderadamente significativa a favor de púrpura de Schönlein-Henoch, cuando se compara ésta con la P. A. N. ($p = 0,0176$ y $\chi^2 = 5,249$), pero no hay diferencias apreciables entre P. A. N. y Churg-Strauss ni entre Churg-Strauss y Schönlein-Henoch.

Las hemorragias digestivas, hematurias o melena no tiene valor estadístico en orden a apoyar el diagnóstico entre Panarteritis nodosa y Churg-Strauss ni entre Panarteritis y púrpura de Schönlein-Henoch. Sin embargo, la balanza se inclina ligeramente hacia esta última cuando se compara con la angitis de Churg-Strauss ($p = 0,046$, $\chi^2 = 3,206$).

De la sintomatología derivada del aparato urinario, la presentación de hematuria y proteinuria, estudiadas conjuntamente, aunque aparecen en las tres enfermedades que nos ocupan, su gran frecuencia, al menos en nuestra casuística, en la púrpura de Schönlein-Henoch hacen que estos dos síntomas apoyen este diagnóstico tanto frente a la P. A. N. ($p = 0,0038$, $\chi^2 = 7,33$), como frente al Churg-Strauss ($p = 0,0066$, $\chi^2 = 7,614$). No hay datos significativos de diferenciación en cuanto a la hipertensión arterial y a la insuficiencia renal entre estas tres entidades, con los hallazgos que presentaban nuestros enfermos.

De los exámenes hematológicos ni la anemia ni el incremento de la velocidad de sedimentación arrojan cifras diferenciales significativas.

La eosinofilia, por sí sola, tiene un alto valor decisorio a favor de la enfermedad de Churg-Strauss ($p = 0,00002$ y $\chi^2 = 8,248$ frente a la P. A. N.; $p = 0,0003$ y $\chi^2 = 12,194$ frente al Schönlein-Henoch). La leucocitosis aisladamente, sólo apoya al Churg-Strauss en relación con la púrpura de Schönlein-Henoch ($p = 0,00014$ y $\chi^2 = 12,194$), pero no existen diferencias estadísticas significativas entre el Churg-Strauss y la P. A. N. ni entre ésta ni Schönlein-Henoch.

Los estudios estadísticos combinados de eosinofilia, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación apoyan, como la eosinofilia aislada, a la enfermedad de Churg-Strauss frente a los otros dos procesos, con valores estadísticos siempre muy significativos.

Por último, hemos utilizado la prueba de la mediana y de la probabilidad exacta de Fisher para estudiar las distribuciones de las edades en las tres enfermedades que nos ocupan.

La mediana de la Panarteritis nodosa fue de cuarenta y dos años; la edad de la angeitis de Churg-Strauss, de treinta y ocho, y la de la púrpura de Schönlein-Henoch, de trece años.

No existen diferencias valorables entre las dos primeras, como se ve a simple vista, pero sí hay datos diferenciales muy significativos entre la P. A. N. y el Schönlein-Henoch ($\chi^2 = 10,821$ y $p = 0,00075$) y relativamente significativos entre el Churg-Strauss y la púrpura Schönlein-Henoch ($\chi^2 = 3,8119$ y $p = 0,05$).

Como resumen de todo lo expuesto, podemos decir que la existencia de asma, eosinofilia y leucocitosis en un individuo de edad media portador de una angeitis apoyan decididamente el diagnóstico de enfermedad de Churg-Strauss.

Y la aparición de un cuadro de dolor abdominal, con hemorragia digestiva, hematuria y proteinuria en ausencia de neuropatía periférica y, sobre todo, si es un niño o un adolescente deben hacer pensar en primer lugar en una púrpura de Schönlein-Henoch.

La diferencia entre la Panarteritis nodosa y otras angeitis alérgicas cutáneo-sistémicas (angeitis de Zeek o similares) se basa, por un lado, en la historia clínica que pone de manifiesto en estas últimas la existencia de una causa desencadenante en la mayoría de las ocasiones. La presencia de signos pulmonares apunta también hacia las angeitis alérgicas, pero también pueden aparecer, si bien con notable rareza, síntomas pulmonares en la P. A. N. (en uno de nuestros casos de Panarteritis nodosa surgieron episodios de auténtico asma bronquial, como expusimos en su momento).

Y desde el punto de vista histológico en cualquiera de los tipos de angeitis alérgicas se afectan vasos de pequeño calibre (arteriolas, venas y capilares) y todas las lesiones histológicas se encuentran en el mismo estadio evolutivo. Esto no ocurre en la P. A. N., donde son las arterias de mediano calibre las lesionadas y se aprecian diferentes estadios histológicos en las diversas zonas de una misma biopsia.

El diagnóstico diferencial de la Panarteritis nodosa (y de otras angeitis) con otras colagenosis en las que, de forma secundaria, surgen lesiones vasculares necrosantes, no suele ser difícil por la existencia de la sintomatología propia en cada una de estas enfermedades, que suele distinguírselas con relativa facilidad de la P. A. N.

No obstante, quizás el mayor problema se presente entre la artritis reumatoide, con angeitis, y la Panarteritis nodosa.

Este hecho ya fue comentado ampliamente en el capítulo de la Panarteritis nodosa y allí se apuntó que la mejor forma de diferenciar esos “casos frontera” es la práctica de una biopsia sinovial que nos permitirá aclarar definitivamente el diagnóstico.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.^a Las angeitis necrotizantes son un conjunto de procesos que tienen un cuadro histológico similar, pero que por sus manifestaciones clínicas, sus peculiaridades patológicas y algunos aspectos etiológicos pueden clasificarse en: Panarteritis nodosa; angeitis alérgicas no granulomatosas; angeitis granulomatosas (enfermedades de Churg-Strauss y de Wegener) y angeitis en el curso de otros procesos (colagenosis, fiebre reumática, disproteinemias, etc.).

2.^a La Panarteritis nodosa, prototipo de las angeitis necrotizantes, es una enfermedad de curso agudo, crónico o subcrónico, que se presenta a cualquier edad, pero con mayor frecuencia en las décadas tercera, cuarta y quinta de la vida, siendo la mediana de nuestros casos de cuarenta y dos años.

3.^a La Panarteritis nodosa afecta con mayor frecuencia al sexo masculino, en una proporción de 2,62/1, según nuestras estadísticas.

4.^a Dividimos la Panarteritis nodosa en tres subgrupos: clásica, visceral y cutis, según que, respectivamente, presenten síntomas cutáneos y viscerales, exclusivamente viscerales o sólo manifestaciones cutáneas.

5.^a La Panarteritis nodosa da lugar a múltiples signos y síntomas, afectando prácticamente a todos los aparatos y sistemas. En nuestros enfermos el síntoma más frecuente fue la fiebre, seguido de síntomas cutáneos, repercusión general, manifestaciones neurológicas, digestivas, articulares, circulatorias, urinarias, respiratorias, linfáticas y endocrinas, respectivamente.

6.^a Desde el punto de vista hematológico el dato más frecuente en la P. A. N. es el aumento de la velocidad de sedimentación que se presentó en más del 90 por 100 de los enfermos seguido de leucocitosis, anemia y eosinofilia, por este orden.

7.^a En más del 30 por 100 de los enfermos con Panarteritis nodosa hemos objetivado reducción de la función renal, y en una proporción similar comprobamos alteraciones en el sedimento urinario y proteinuria.

8.^a Sólo un 20 por 100 de los pacientes portadores de una P. A. N. tienen, en nuestra casuística, un proteinograma normal. Del resto, el dato patológico más frecuente fue

la hipoalbuminemia (en más del 65 % de los casos) seguido del incremento de gamma-globulina, en el 27 por 100 de los pacientes, y otras fracciones globulínicas.

9.^a Hemos visto positividad de la prueba de Waaler-Rose en tres enfermos de P. A. N. de 11 a los que se investigó. Ello puede plantear problemas diagnósticos con la artritis reumatoide.

10. No hemos comprobado una correlación estadísticamente valorable entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el estadio histológico (según la clasificación de Arkin) de las lesiones vasculares en la Panarteritis nodosa.

11. Hemos observado lesiones vasculares típicas de P. A. N. prácticamente en todos los órganos, cursando en muchos casos sin sintomatología clínica apreciable.

12. En seis de 12 exámenes anátomopatológicos renales realizados en enfermos con P. A. N. vimos diversos grados de afectación glomerular.

13. Los pacientes de Panarteritis nodosa con síntomas exclusivamente cutáneos tienen un pronóstico excelente.

14. También suelen evolucionar bien aquellos casos de P. A. N. que cursan con sintomatología articular dominante.

15. La existencia de insuficiencia renal y/o hipertensión empeora notablemente el pronóstico de los pacientes con Panarteritis nodosa.

16. En nuestra experiencia las causas más frecuentes de fallecimiento en los enfermos de P. A. N. son el fallo cardíaco y la hemorragia digestiva, seguido de insuficiencia renal terminal y los accidentes cerebro-vasculares, por este orden.

17. El tratamiento esteroideo es eficaz, en mayor o menor grado, en más del 70 por 100 de los enfermos con P. A. N., según nuestras estadísticas.

18. Algunos pacientes con Panarteritis nodosa cutis muestran una excelente respuesta con el empleo de la fenil-butazona que, en ocasiones, es superior a la obtenida con corticosteroides.

19. La angeitis granulomatosa de Churg-Strauss afecta, como la P. A. N., con mayor frecuencia a los varones, en la proporción de 2,5/1, según nuestros datos, y también incide de preferencia en la edad media de vida, siendo nuestra mediana de treinta y ocho años.

20. Los síntomas más típicos de la enfermedad de Churg-Strauss son los derivados del aparato respiratorio, y dentro de ellos, el asma. A continuación, y por orden de frecuencia, aparecen la fiebre, la neuropatía periférica, las manifestaciones digestivas, las cutáneas, repercusión general, los síntomas cardiovasculares y los del aparato locomotor, según nuestra casuística.

21. En la enfermedad de Churg-Strauss, desde el punto de vista hematológico, el

dato más frecuente que aparece en la totalidad de los enfermos es la eosinofilia, junto con el aumento de la velocidad de sedimentación y la leucocitosis. La anemia sólo se presenta en algo más del 40 por 100 de los casos.

22. La función renal se deteriora en el Churg-Strauss aproximadamente en el 30 por 100 de los enfermos, mientras que en más del 70 por 100 aparecen alteraciones en el sedimento urinario y más del 40 por 100 cursan con proteinuria.

23. Sólo en un 14 por 100 de los pacientes con "Churg-Strauss" es normal el proteinograma. En el resto existe hipoalbuminemia, aumento de gamma-globulina o incremento de alfa-1-globulina.

24. Desde el punto de vista histológico, dividimos a la enfermedad de Churg-Strauss en dos formas: granulomatosa y difusa, según que el infiltrado extravascular llegue a formar auténticos granulomas o no.

25. En las biopsias renales de angeitis granulomatosas de Churg-Strauss, además de la afectación vascular e intersticial, es frecuente ver glomerulitis focal o infiltración celular periglomerular.

26. La forma granulomatosa tiene peor pronóstico que la forma difusa de enfermedad de Churg-Strauss. Los dos enfermos de nuestra casuística que fallecieron pertenecían a la forma granulomatosa.

27. Los esteroides son eficaces en más del 70 por 100 de los casos de enfermedad de Churg-Strauss, pero mientras que en la forma difusa se obtiene con ellos resultados favorables prácticamente siempre, en la granulomatosa, sólo conseguimos una mejoría apreciable en la mitad de los casos.

28. La granulomatosis de Wegener aparece usualmente en adultos jóvenes o en la edad media de la vida y no tiene preferencia clara por uno u otro sexo.

29. Desde el punto de vista clínico dividimos a la granulomatosis de Wegener en dos variedades: la difusa, o clásica, y la localizada de Carrington y Liebow. La diferencia fundamental entre ambas es la ausencia de afectación renal en la forma localizada que, además, suele circunscribirse a las vías aéreas, superiores o inferiores, cara, y mucosa oral.

30. Además de la reducción de la función renal y alteraciones en el sedimento urinario que están siempre presentes en la forma difusa y ausentes en la variedad localizada de enfermedad de Wegener, es usual también objetivar con mayor frecuencia alteraciones en el hemograma (anemia, leucocitosis) y en el proteinograma (hipoalbuminemia, aumento de gamma-globulina), en la forma difusa que en la localizada.

31. También la evolución suele ser peor en la forma difusa de Wegener. De nuestros tres casos, los dos que cursaron con esta variedad clínica fallecieron, mientras que

el que cursó con una forma localizada de la enfermedad mejoró rápidamente con esteroides.

32. Las angeitis alérgicas forman un grupo dentro de las angeitis necrotizantes que tienen una etiología y unos mecanismos patogénicos comunes, estando sus manifestaciones clínicas y sus lesiones vasculares en relación con la intensidad, localización y duración de la reacción alérgica.

33. Dentro de las angeitis alérgicas no granulomatosas hay dos grandes grupos: cutáneas y cutáneo-viscerales, según sus manifestaciones clínicas. En el segundo de los grupos se incluyen la angeitis de Zeek, la púrpura de Schönlein-Henoch y otras variedades cutáneo-viscerales no encuadrables dentro de estos tipos.

34. En las angeitis alérgicas la causa desencadenante más frecuente es, en nuestra casuística, la infección bacteriana, sobre todo la estreptocócica en la púrpura de Schönlein-Henoch y a continuación, las alergias medicamentosas (penicilina, estreptomina, tolbutamida, etc.).

35. Las lesiones histológicas de las angeitis alérgicas son, como hemos dicho, variables de unos casos a otros. En los más graves existen marcados signos de necrosis fibrinoide, sobre todo en vasos de mediano calibre. En los casos moderados o leves y en aquellos en que sólo se afectan los vasos de pequeño calibre se observa con frecuencia tan sólo una notable infiltración celular parietal con fenómenos de leucocitoclasia.

36. El dato histológico más significativo de las angeitis alérgicas, frente a la P. A. N. y otras vasculitis, es que todas las lesiones vasculares se encuentran prácticamente en el mismo estadio evolutivo.

37. Las angeitis alérgicas con manifestaciones exclusivamente cutáneas tienen un pronóstico excelente.

38. El pronóstico de las angeitis cutáneo-viscerales depende del grado de afectación de los diversos órganos y, sobre todo, del riñón.

39. Los casos de púrpura de Schönlein-Henoch y otras angeitis cutáneo-viscerales cuya lesión renal es una glomerulitis focal evolucionan en su mayoría a la curación, aunque algunas pueden seguir un curso crónico o subcrónico. Los enfermos con glomerulonefritis mesangial, proliferativa o membrano-proliferativa suelen evolucionar de forma crónica y pueden tener un mal pronóstico.

40. En los casos leves de angeitis alérgicas basta normalmente con suprimir el agente causal sin precisar ningún otro tratamiento. En los casos moderados o graves deben emplearse corticoides o inmunosupresores, solos o combinados.

41. Tanto en la fiebre reumática como en la artritis reumatoide o en lupus eritematoso pueden aparecer angeitis necrotizante que plantean en ocasiones serios problemas

de diagnóstico diferencial. La cuidadosa valoración de los datos clínicos, analíticos e histopatológicos, es de importancia vital para llegar al diagnóstico correcto.

42. La aplicación de la prueba de la probabilidad exacta de Fisher es de gran utilidad para comprobar la significación de los diversos datos clínicos y analíticos en el diagnóstico diferencial de los diversos tipos de angeitis. Con esta prueba hemos constatado la importancia estadística del asma y la eosinofilia a favor de enfermedad de Churg-Strauss frente a la P. A. N. y al Schönlein-Henoch; la de la polineuritis en contra de Schönlein-Henoch y a favor de P. A. N. y Churg-Strauss y la de la hematuria con proteinuria a favor de la púrpura de Schönlein-Henoch.

C A S U I S T I C A

A) PANARTERITIS NODOSA

CASO P-1

L. G. A.— Sexo: Varón. Edad: 43 años. Ingreso: 13-V-57.

Comienzo de los síntomas: Dos meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Diaria, de 37,5 a 38° C.
- c) **Lesiones cutáneas.**—NO.
- b) **Aparato digestivo:**
 - 1. Dolor abdominal: Ardor y dolor epigástrico a las dos horas de la ingesta (diagnosticado de ulcus antes del comienzo de su cuadro actual).
 - 2. Hepatomegalia: Sí; de 4-5 cm.
- d) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: NORMAL.
 - 2. Periférico: Hipoestesia en la mitad interna de cara anterior de mano izquierda y dedos cuarto y quinto de dicha mano. Atrofia de miembros inferiores con arreflexia rotuliana y aquilea bilateral e hipoestesia global en piernas.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales normales (110/70).
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—Artritis en ambos tobillos (primer síntoma).
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Acusada.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 2.840.000; leucocitos, 11.500. Fórmula: 69 S, 3 C, 2 E, 4 M, 22 L. V. de S., 90/118.
- b) **Función renal.**—Urea: 32 mg. por 100.
Orina: 1.015 de densidad, reacción ácida, 0,5 gr/l. de proteinuria, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Líquido cefalorraquídeo: NORMAL.
Glucemia, 91 mg. por 100.
Espectro proteico, con 2,60 gr. por 100 de albúmina, 1,01 de alfa, 0,89 beta y 1,75 de gammaglobulina.
E. C. G.: NORMAL.
- d) **Radiografías.**—Estómago con ulcus bulbar.
Cráneo, tórax y colecistografía: NORMALES.

3. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se mantuvo en situación estacionaria hasta el día 18-8-57 en que tuvo un cuadro de taquicardia paroxística que cedió con natisedina.

Falleció bruscamente el día 20-8-57 de un episodio de fibrilación ventricular.

4. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 10.576 (autopsia núm. 86) (F. J. D.).

RESUMEN: En la mayor parte de los órganos se descubre una Panarteritis que parece ser de curso muy indolente, con escasa infiltración inflamatoria y en período de cicatrización terminal.

Produce infartos en intestino delgado, bazo y riñones, donde la imagen predominante es la de proliferación oclusiva de la íntima.

En corazón y arterias mesentéricas hay aneurismas cicatrizados o nódulos para-arteriales.

En el paquete poplíteo hay destrucción de la media y gruesos vasa nervorum con infiltración conjuntiva del nervio.

Ganglios normales.

Hígado y páncreas congestivos.

Enfisema y signos de congestión pasiva en pulmón derecho y en izquierdo; además, atelectasia y parquipleuritis.

CASO P-2

A. G. P.—Sexo: Varón. Edad: 45 años. Ingreso: 12-III-58.

Comienzo de los síntomas: Dos meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—No.
- b) **Aparato digestivo:**
 - 1. Dolor abdominal: No.
 - 2. Hepatomegalia: Sí; de 5 cm.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Sí; nódulos subcutáneos (primer síntoma) y petequias.
- d) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: Afasia y paresia de mano derecha transitoria (de 24 h.) con recuperación total.
 - 2. Periférico: NORMAL.
- e) **Aparato cardiovascular.**—Normal, tensiones arteriales de 155/90.
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—NORMAL.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Acusada.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma:** Hematíes, 2.600.000; leucocitos, 6.500. Fórmula: 65 S, 3 C, 4 E, 27 L. V. de S., 70/102.
- b) **Función renal.**—Urea, 54 mg. por 100. Van Slyke, 13 ml/min. (25 %) en S. B. C.
Orina: 1.011 de densidad, reacción ácida, proteinuria (0,90 gr/l.).
Addis: 824.000 de hematíes, 1.800.000 leucocitos, 170.000 cilindros hialino-granulosos.
- c) **Otros análisis.**—Test de Rosse: Positivo al 1/8.
Fenómeno LE: Negativo.
Espectro proteico: Proteínas totales, 6,08 gr. por 100; albúmina, 1,85; alfa, 0,64; beta, 0,77; gamma-globulina, 2,70.
- d) **Radlografías.**—Tórax: NORMAL.

3. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

- a) Núm. 11.509 (biopsia de piel) (F. J. A.).

RESUMEN: La lesión fundamental de la infiltración de los vasos grandes y dilatados que están en la profundidad del dermis fibroso; las células perivasculares son polinucleares eosinófilos y redondas de tipo histioide, habiendo incluso algún pequeño acúmulo granulomatoso. Se aprecian depósitos P. A. S. positivos en la pared vascular que está engrosada y contiene pigmento férrico, siendo la metacromasia negativa.

- b) Núm. 11.798 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: Los glomerulos aparecen afectados desde fuera con gran engrosamiento conjuntivo que los ahoga, existiendo diversos grados de destrucción: 1) hialinización total; 2) hialinización parcial con restos de asas, y 3) conjuntivación periglomerular con glomerulitis. En el intersticio hay una fibrosis difusa con escasa infiltración celular. Los vasos presentan discreta metacromasia, son P. A. S. positivos y tienen una evidente proliferación de la íntima. Hay pocos túbulos dilatados.

El cuadro histológico corresponde a una Panarteritis nodosa, con marcada afectación renal.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se da alta con **Prednisona** (20 mg/día), **cloroquina** (250 mg/día) y aspirina.

En su primera revisión, realizada en julio de 1958, su cuadro general había empeorado; tenía edemas y ascitis que fue preciso evacuar. Además, sufrió una hematemesis que requirió tratamiento con transfusiones, por lo que se suspendieron los corticosteroides, siendo dado de alta con dieta sin sal, hierro y diuréticos.

En su segunda revisión, de febrero de 1959, no había mejorado prácticamente nada de su sintomatología inicial, salvo que no existían ya edemas.

En la exploración destacaba una hipertensión arterial (de 190/110) y la función renal había disminuido, siendo el Van Slyke de 8,2 cc/minuto en S. B. C. (15,2 %) y el resto de los análisis superponibles a los iniciales.

Se recomendó tratamiento con reserpina, diuréticos, hierro y dieta sin sal.

No hay noticias de su evolución posterior.

CASO P-3

P. S. N.—Sexo: Varón. Edad: 31 años. Ingreso: 17-III-65.

Comienzo de los síntomas: Seis meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—NO.
- b) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Sí; nódulos subcutáneos, dolorosos en brazos y piernas.
- d) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: NORMAL.
 - 2. Periférico: Sí. Parestesias y dolor en ambos miembros inferiores, pérdida de fuerza (primer síntoma).
Arreflexia rotuliana y aquilea bilateral.
Hipoestesia global en ambas piernas.
- e) **Aparato cardiovascular.**—Friedad y palidez en piernas, con pulsos conservados.
Tensiones arteriales normales (120/70).
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—NORMAL.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Moderada. Pérdida de 6 kg. en dos meses.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—4.200.000 hematíes, 85 por 100 Hb; 11.200 leucocitos. Fórmula: 70 S, 6 C, 1 E, 2 M, 21 L. V. de S., 50/84.
- b) **Función renal.**—Urea: 45 mg. por 100.
Orina: Densidad 1.020, reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 6,5 mg. por 100 de proteínas totales, con 3 gr. de albúmina; alfa-1, 0,36; alfa-2, 1,28; beta, 0,92, y gamma, 1,04.
Fenómeno LE: Negativo.
E. C. G.: NORMAL.
- d) **Radiografías.**—Tórax: NORMAL.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 27.474 (nódulo de pierna) (F. J. D.).

RESUMEN: En el tejido celular subcutáneo las arterias y arteriolas presentan necrosis fibrinoide en su pared, elastorrexis y elastolisis, y gran infiltración inflamatoria adventicial y parietal compuesta por leucocitos polimorfonucleares y linfocitos. Existe hinchazón endotelial, pero no se ven trombos. Se trata de una Panarteritis nodosa en fase necrotizante exudativa.

Núm. 28.296 (biopsia renal) (F. J. D.).

Normal.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Es dado de alta con tratamiento esteroideo (40 mg. diarios de 6-metil-prednisolona), vasodilatadores y cloroquina (250 mg/día).

En diciembre de 1965 se le revisa, apreciando una notable mejoría de su estado general, aunque continúa con hipoestesia en cara externa de ambas piernas, y también siguen apareciendo nódulos subcutáneos en muslo derecho. Las tensiones arteriales continúan normales. En el hemograma tiene 96 por 100 de Hb, 8.900 leucocitos con 3 eosinófilos por 100 en la fórmula leucocitaria y la V. de S. es de 10/28. En el proteinograma tiene 4,05 gr. por 100 de albúmina, 1,02 de alfa-2, 1,14 de beta y 0,61 de gamma-globulina. La función renal es normal.

Se recomienda tratamiento con ACTH prolongado, 25 mg. cada quince días.

No hay noticias de su evolución posterior.

CASO P-4

V. F. A.—Sexo: Varón. Edad: 29 años. Ingreso: 29-I-59.

Comienzo de los síntomas: Un año antes.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 39°-40°.
- b) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Sí; nódulos subcutáneos dolorosos en piernas (primer síntoma) que le duran unos diez días y luego reaparecen. Dos meses antes de su ingreso se extienden a brazos y frente.
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Aparato cardiovascular.**—Taquicardia (104 p. m.) e hipertensión arterial (190/140) con cefalea.
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL. (Antecedentes de Tb. curada.)
- g) **Aparato urinario.**—Edemas ocasionales en piernas.
- h) **Aparato locomotor.**—NORMAL.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Escasa.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.500.000; Hb 90 por 100; leucocitos, 8.100. Fórmula: 60 S, 6 C, 4 M, 1 B, 29 L. V. de S., 82/104.
- b) **Función renal.**—Urea, 26 mg. por 100. Van Slyke 88 por 100 (M. B. C.).
Orina: Densidad 1.017, indicios de proteínas, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: Proteínas totales, 6,7 gr. por 100; alfa, 1,37; beta, 0,8; gammaglobulina, 0,79. Albúmina, 3,74.
Fenómeno LE y serología de lúes: Negativos.
Test de Rosse, positivo al 1/4.
- d) **Radlografas.**—Tórax: Lesiones bacilares apicales residuales.
Aumento de ventrículo izquierdo.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 12.502 (nódulo subcutáneo) (F. J. D.).

RESUMEN: Nódulo bien delimitado que muestra gran cantidad de vasos pequeños de paredes gruesas y una arteria de mayor calibre. Esta presenta gran infiltración celular de linfocitos y, en menor proporción, eosinófilos que afectan tanto a su periferia como a su pared en la que, además, hay zonas de necrosis fibrinoide. La elástica interna sólo ocasionalmente presenta alguna solución de continuidad; en el interior del vaso hay un trombo que ocluye por completo la luz y, en parte, está organizado.

El cuadro corresponde a una Panarteritis nodosa.

Núm. 12.533 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: Aumento difuso del conjuntivo intersticial, más acusado junto a los glomérulos, algunos de los cuales están destruidos. Los vasos tienen la luz irregularmente reducida, con paredes gruesas, escasa infiltración celular y depósitos P. A. S. positivos; están rodeados por una atmósfera conjuntiva con algún infiltrado celular perivascular. Algunos tubos están estrechados y otros dilatados.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Fue tratado sólo con hipotensores.

Revisión en 1963.—Sigue con hipertensión arterial y con brotes de nódulos subcutáneos. La función renal ha empeorado y tiene 260 mg. por 100 de urea. Se da de alta con andrógenos, hipotensores y dieta hipoproteica.

Revisión en 1964.—Viene en mala situación general con marcada palidez e hipertensión incontrolable.

En el hemograma, 1.960.000 hematíes y 39 por 100 de Hb., 6.000 leucocitos con fórmula normal, V. de S., 132/160. La cifra de urea es de 272 mg. por 100; calcio, 7,5 mg. por 100; fósforo, 7,6 mg. por 100, y fosfatasa alcalina, 6,4 U. B. En el ionograma, hiperpotasemia (6 mEq/l.) y reserva alcalina de 18,6 en mEq/l. En orina, 1.004 de densidad; 1,8 gr/l. de proteínas; hematuria y leucocituria en el sedimento. Fallece por uremia, no pudiéndose obtener la autopsia.

CASO P-5

P. R. A.—Sexo: Varón. Edad: 17 años. Ingreso: 28-X-64.

Comienzo de los síntomas: Dos meses y medio antes del ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 39°, diaria (primer síntoma).
- b) **Aparato digestivo:**
 - 1. Dolor abdominal: En ocasiones en hipocondrio izquierdo.
 - 2. Hepatomegalia.—NO.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Sí; nódulos en brazos y muslos, en número de 2 a 3 que duraban una semana y luego reaparecían.
- d) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: NORMAL.
 - 2. Periférico: Flojedad y dolor en piernas con hiporreflexia rotuliana y aquilea bilateral.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 120/85.
- f) **Aparato respiratorio.**NORMAL. *
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—NORMAL.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NOMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—Adenopatía axilar izquierda que apareció dos semanas antes del ingreso.
- k) **Repercusión general.**—NULA.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 3.700.000; Hb, 70 por 100; leucocitos, 11.000. Fórmula: 68 S, 4 C, 6 E, 2 M, 1 B, 19 L. V. de S., 124/130.
- b) **Función renal.**—Urea: 30 mg. por 100; creatinina en sangre, 0,62 mg. por 100; Ccr, 148 ml/min. Orina: 1.013 de densidad, 1,1 gr/l. de proteinuria, reacción ácida. Addis: 87.000.000 leucocitos, 12.300.000 hematíes y 141.000 cilindros hialino-granulosos.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 8,27 gr. por 100 de proteínas totales con 2,69 de albúmina; 0,32 de alfa-1; 1,64 de alfa-2; 1,44 de beta y 2,08 de gammaglobulina. Ionograma normal. Amilasa, 160 U. W. Fenómeno LE, serología de lúes y aglutinaciones. TABM: Negativas. Test de Rosse: Positivo al 1/8.
- d) **Radiografías.**—Tórax, estómago y urografías normales. Rx simple abdomen: Sacroilíacas borradas (asintomático).

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 25.427 (F. J. D.).

Biopsia de piel de antebrazo.

RESUMEN: Las lesiones afectan a los vasos de la dermis profunda. En algunas arterias hay zonas focales de necrosis fibrinoide, infiltración parietal y periadventicial de leucocitos polinucleares, muchos

eosinófilos mezclados con algunas células redondas; el endotelio se va desprendiendo, pero no existen todavía trombos ni elastosis manifiesta.

Se trata de una Panarteritis nodosa en las primeras fases del estadio granulomatoso (fig. 4).

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se inicia tratamiento con 30 mg. diarios de Prednisolona. Con ello desaparece la fiebre en tres días, pero continúa la sintomatología neurológica atrofiándose poco a poco las extremidades inferiores. Además a los quince días de iniciado el tratamiento esteroideo se produce un cuadro de poliuria y polidipsia con hiperglucemia (180-260 mg. %) y glucosuria (33 gr. en 24 horas). Se controla el proceso metabólico con dieta hipocalórica e insulina sin necesidad de bajar la dosis de esteroides.

Es dado de alta al cabo de veintiocho días de iniciado el tratamiento esteroideo.

No hay noticias de su evolución posterior.

CASO P-6

A. L. F.—Sexo: Varón. Edad: 76 años. Ingreso: 12-V-70.

Comienzo de los síntomas: Un mes antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 38°, diaria y vespertina.
- b) **Aparato digestivo:**
 - 1. Dolor abdominal: NO.
 - 2. Hepatomegalia: Sí, de 4 cm.
- c) **Lesiones cutáneas.**—NO.
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Aparato cardiovascular.**—Taquicardia, 96 p. m. Tensiones arteriales de 120/70.
- f) **Aparato respiratorio.**—Disnea y tos que no mejora con antibióticos. Estertores subcrepitantes diseminados en ambos hemitórax. (Antecedentes de catarros frecuentes.)
- g) **Aparato urinario.**—Anasarca, orinas oscuras y oliguria.
- h) **Aparato locomotor.**—NORMAL.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—Pequeñas adenopatías cervicales.
- k) **Repercusión general.**—Acusada (primer síntoma).

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.620.000, Hb 90 por 100; leucocitos, 10.500. Fórmula: 63 S, 3 C, 2 E, 32 L. V. de S., 16/40.
- b) **Función renal.**—Urea: 205 mg. por 100. Van Slyke, 15 ml/min. (S. B. C.).
Orina: 1.012 densidad, reacción ácida, indicios de proteínas, microhematuria, cilindros hialinos y hemáticos.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 5,2 gr. por 100 de proteínas totales con 1,48 de albúmina, 0,13 de alfa-1; 0,88 de alfa-2; 0,81 de beta y 1,89 de gamma-globulina.
Ionograma: Na 138 mEq/l.; K. 3,8; Cl. 104; R. A. 20,5.
Gasometría: pH 7,36; pO₂ 50 mmHg; pCO₂ 44 mmHg, bicarbonato standard 23,3 mEq/l.
Cultivo de esputos: Positivo para *Klebsiella pneumoniae*.
E. C. G.: Bajo voltaje y alteraciones difusas de la repolarización.
- d) **Radlografías.**—Tórax: Condensaciones algodonosas, compatibles con bronconeumonía y/o insuficiencia cardíaca.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 70 B 1.787 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: Los glomérulos muestran su arquitectura bien conservada, estando las lesiones más importantes a nivel de los vasos arteriales de pequeño calibre y arteriolas que muestran paredes hiperplásicas con signos de hialinización y fenómenos irregulares de necrosis fibrinoide; alrededor de todos ellos se observa un infiltrado inflamatorio abigarrado en el que predominan los leucocitos polinucleares de toda estirpe, con predominio de eosinófilos. Dicho infiltrado invade la pared vascular desestructurándola y formando, a veces, acúmulos al igual que en el intersticio.

Se trata de una Panarteritis nodosa en fase granulomatosa (figs. 15 y 16).

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata con antibióticos, con lo que mejora la función respiratoria y en otra radiografía de tórax, días después, han desaparecido las imágenes algodonosas de la radiografía inicial.

Es sometido a diálisis peritoneal (varias sesiones), con lo que desaparecen los edemas y desciende la cifra de urea a 40 ml. por 100.

Se da de alta con tratamiento esteroideo (50 mg. diarios de prednisona), antibióticos y dieta hipoproteica.

No hay datos de su evolución posterior.

CASO P-7

A. C. D.—Sexo: Varón. Edad: 59 años. Ingreso: 3-VII-73.

Comienzo de los síntomas: Tres-cuatro meses antes de ingresar.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 39°-40°, intermitente (primer síntoma).
- b) **Aparato digestivo:**
 - 1. Dolor abdominal: Sí; en epigastrio e hipocondrio derecho.
 - 2. Hepatomegalia.—NO.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Nódulo subcutáneo en maleolo izquierdo.
- d) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: Estupor acusado.
 - 2. Periférico: Atrofia en piernas y parestesias. Hiporreflexia rotuliana.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 115/70.
- f) **Aparato respiratorio.**—Disnea discreta.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—Artralgias difusas.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—Epididimitis bilateral.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—Adenopatías cervicales, supraclaviculares y axilares.
- k) **Repercusión general.**—Muy acusada. Situación caquética.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—3.700.000 hematíes, 69 por 100 Hb; leucocitos, 19.300. Fórmula 73 S, 9 C, 1 E, 2 M, 15 L. V. de S., 95/123.
- b) **Función renal.**—Urea: 16 mg. por 100.
Orina: 1.011 de densidad, reacción ácida; 0,68 gr/l. de proteinuria. Sedimentación normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 6,5 gr. por 100 de proteínas totales, de los que 2,23 son de albúmina, 0,63 de alfa-1, 1,08 de alfa-2, 0,95 de beta y 1,61 de gamma-globulina.
Hemocultivo (—), fenómeno LE (—), test de Rosse (—), aglutinaciones TABM (—), reacción de Paul-Bunnell (—).
Fosfatasa alcalina, 20 U. B.; L. A. P., 28,4 u; sideremia, 46 gammas por 100; calcio, fósforo, LDH, GOT y GPT, normales; protrombina, 86 por 100 de actividad.
E. C. G: Hemibloqueo anterior de la rama izquierda y alteraciones difusas de la repolarización.
- d) **Radiografías.**—Tórax y estómago, normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Su situación empeora rápidamente.

Se intensifica la disnea y una nueva radiografía de tórax es compatible con edema agudo de pulmón, que mejora con digital y diuréticos.

La cifra de urea va subiendo hasta un nivel de 104 mg. por 100 (por autoanalizador de ureasa).

Diversas biopsias ganglionares son normales.

El día 6-VIII-73 tiene una hematemesis brusca falleciendo por shock irreversible.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Autopsia núm. 177/73 (Hospital Clínico).

La enfermedad fundamental es una Panarteritis nodosa que afecta a varios órganos. Las arteriolas de la serosa gástrica en las que existe marcado edema parietal, infiltración por leucocitos polimorfonucleares y zonas de necrosis fibrinoide. Lesiones similares se han observado también en las arteriolas de la grasa suprarrenal y en las arterias arciformes del riñón, aunque en este órgano también se aprecian lesiones crónicas con marcada fibrosis, engrosamiento parietal y estrechamiento de la luz vascular.

No se pudo estudiar el nódulo maleolar. Y tanto los pulmones como el hígado y el corazón no mostraban lesiones de angeitis.

La causa de muerte fue una hemorragia por úlcera aguda de la curvatura menor del estómago.

CASO P-8

T. D. V.—Sexo: Hembra. Edad: 61 años. Ingreso: 23-VIII-73.

Comienzo de los síntomas: Tres años antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí; 39° - 40°; varios brotes (primer síntoma).
- b) **Aparato digestivo:**
 - 1. Dolor abdominal: NO.
 - 2. Hepatomegalia: Sí, de 4 cm.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Brotes de máculas de color rojizo en miembros inferiores.
- d) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: NORMAL.
 - 2. Periférico: Parestesia e hipoestesia gglobal en miembros inferiores. Atrofia muscular y arreflexia rotuliana y aquilea bilateral. (Aparición: Cuatro meses antes del ingreso.)
- e) **Aparato cardiovascular.**—Hipertensión arterial de 230/120.
- f) **Aparato respiratorio.**—Episodios de disnea (primer síntoma) que cedían con corticosteroides; varios brotes, acompañándose en alguno de ellos de derrame pleural, que también cedió: Durante su estancia estuvo totalmente asintomática en ese sentido.
- g) **Aparato urinario.**—Oliguria: Edemas discretos en miembros inferiores.
- h) **Aparato locomotor.**—Dolor difuso en articulaciones de las manos, con discreta inflamación y subluxaciones.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Muy intensa (pérdida de 15 kilos. en los últimos seis meses).

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.600.000; Hb 94 por 100; leucocitos, 10.200. Fórmula: 60 S, 3 C, 7 E, 6 M, 1 B, 23 L. V. de S., 60/90.
- b) **Función renal.**—Urea: 28 mg. por 100 (autoanalizador ureasa); Ccr 30 ml/min.
Orina: 1.012 de densidad; indicios proteínas, reacción ácida, microhematuria.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 5,9 gr. por 100 de proteínas totales; 2,71 de albúmina, 0,44 de alfa-1, 0,99 de alfa-2, 0,88 de beta y 0,88 de gammaglobulina.
Inmoelectroforesis: IgG, 1.700 mg. por 100; IgA, 260 mg. por 100; IgM, 48 mg. por 100.
Fenómeno LE (—); test de Rosse positivo al 1/16; látex (+).
E. M. G.: Afectación neural periférica.
E. C. G.: Bloqueo de rama izquierda. Hipertrofia de V. I.
- d) **Radiografías.**—Tórax: Aumento de ventrículo izquierdo. Ocupación de seno costodiafragmático derecho.
Manos: Osteoporosis difusa.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Se inicia tratamiento con 6-metil-prednisona (80 mg. diarios), alfa-metil-dopa y pequeñas dosis de furosemina, con lo que se controla parcialmente la presión arterial y mejoran sensiblemente sus molestias articulares.

El 20-IX-73 tiene bruscamente una parada cardíaca por fibrilación ventricular, probablemente por hi-

popotasemia de 2,1 mEq/l, que sale con choque eléctrico, pero se repite el 22-IX-73, siendo imposible su recuperación.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Autopsia núm. 203/73 (Hospital Clínico).

RESUMEN: Se trata de una Panarteritis nodosa que afecta sobre todo riñón, músculo esquelético y nervioso periféricos, con ausencia de lesiones arteriales y arteriolas en pulmón (donde sólo se aprecia una moderada bronquitis crónica) y en músculo cardíaco. Las lesiones se encuentran en distinto estadio evolutivo, ya que en el riñón, al lado de arterias normales, hay otras en fase cicatricial, con marcada fibrosis, escasa infiltración celular linfocitaria y engrosamiento de la pared vascular en la que ha desaparecido su arquitectura normal, estando las elásticas, interna y externa rotas y desflecadas en numerosos puntos. En una de las zonas del riñón se aprecia un infarto reciente. En el músculo, al lado de unas arteriolas en fase fibrosa hay otras en las que se aprecia infiltración de polinucleares, edema parietal y necrosis fibrinoide, observándose también con la técnica de Weigert una elastorrexis marcada. Hay también una zona de infarto muscular con lisis de las fibras musculares e infiltración de las mismas por macrófagos. Por último en el nervio, también se aprecia, en una arteria del epineuro, infiltración de leucocitos polimorfonucleares, edema parietal y rotura de la elástica.

No existen granulaciones ni infiltrados extravasculares en ningún punto.

CASO P-9

M. M. R.—Sexo: Varón. Edad: 57 años. Ingreso: 21-III-64.

Comienzo de los síntomas: Un año antes de su ingreso, con empeoramiento notable de su situación tres meses antes del mismo.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 38°-38,5° (en los tres últimos meses).
- b) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Livedo racemosa, con zonas hemorrágicas y algunas necróticas en miembros inferiores (fig. 3).
- d) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: NORMAL.
 - 2. Periférico: Mialgias, con pérdida de fuerza y atrofia de extremidades inferiores. Arreflexia rotuliana y aquílea bilateral. Marcha en "stepage". Hipoestesia global en manos y pies.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 120/80.
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—Artralgias difusas (primer síntoma) que ceden con corticosteroides y reaparecen tres meses antes de su ingreso, junto con el resto de los síntomas.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Escasa.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—5.400.000 hematíes, 114 por 100 de Hb; 11.900 leucocitos. Fórmula: 57 S, 23 C, 2 E, 18 L. V. de S., 46/80.
- b) **Función renal.**—Urea, 42 mg. por 100; Van Slyke, 80 por 100 = 43,2 ml/min. (SBC).
Orina: Densidad, 1.017, reacción ácida, indicios de proteínas; ligera microhematuria y leucocitaria.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: Proteínas totales, 6 gr. por 100; albúmina, 2,5 gr. por 100; alfa-1, 0,32; alfa-2, 0,80; beta, 1,18; gammaglobulinas, 1,20.
Serología de lúes y fenómeno LE, negativos.
Test de Rosse positivo al 1/64; Látex (+ +).
- d) **Radlografías.**—Tórax, estómago y urografías, normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 23.889 (F. J. D.). Biopsia de piel.

RESUMEN: En el tejido céluo-adiposo se observa una arteria de pequeño calibre, que ha perdido su estructura normal, siendo sustituida por un tejido rico en fibras y pobre en fibroblastos, sin fenómenos de inflamación actual, no observándose tampoco depósitos P. A. S. positivos. La luz está ocupada por un trombo parcialmente recanalizado.

El cuadro puede corresponder a una Panarteritis nodosa en fase cicatricial.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se inicia el tratamiento con 40 mg. diarios de 6-metil-prednisolona y vasodilatadores periféricos. Con ello desaparece la fiebre y mejoran las lesiones cutáneas. Es dado de alta y no hay noticias sobre su evolución posterior.

CASO P-10

A. R. F.—Sexo: Varón. Edad: 43 años. Ingreso: 23-X-68.

Comienzo de los síntomas: Diez meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 39°-39,5°, continua.
- b) **Aparato digestivo:**
 - 1. Dolor abdominal: Sí; en epigastrio e hipocondrio derecho, intenso.
 - 2. Hepatomegalia: NO.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Nódulos subcutáneos en cara anterior de piernas y brazos, muy dolorosos, que aparecen cada 10-12 días y desaparecen en 6-8 días.
- d) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: NORMAL.
 - 2. Periférico: Atrofia de las cuatro extremidades con abolición de reflejos. Marcha en "stepage". Hipoestesia global en cara externa de ambas piernas y dorso del pie derecho.
- e) **Aparato cardiovascular.**—Hipertensión arterial (170/120) con soplo sistólico grado II en foco aórtico.
- f) **Aparato urinario.**—Orinas oscuras, ocasionalmente.
- h) **Aparato locomotor.**—Artritis en muñecas, codos y rodillas (primer síntoma).
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—Impotencia coeundi.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Moderada. Astenia y discreta pérdida de peso.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 3.800.000; Hb 86 por 100; leucocitos, 10.400. Fórmula: 63 S, 2 C, 2 E, 5 M, 28 L. V. de S., 40/80.
- b) **Función renal.**—Urea: 69 mg. por 100. Ccr 60 ml/min.
Orina: 1.014 de densidad, reacción ácida, indicios de proteínas. microhematuria.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: Proteínas totales, 6,8 gr. por 100; albúmina, 3,14; alfa-1, 0,30; alfa-2, 0,49; beta, 1,83; gammaglobulina, 1,64.
Fenómeno LE, test de Rosse y serología de lúes, negativas.
E. C. G: Hipertrofia de ventrículo izquierdo.
E. M. G.: Afectación neurógena periférica.
- d) **Radlógrafías.**—Tórax, estómago, tránsito intestinal y colecistografía oral, normales.

3. ANATOMIA PATOLÓGICA:

Núm. 39.715 (biopsia de gemelo derecho y de arteria temporal) (F. J. D.).

RESUMEN: Tanto en las arterias musculares como en la arteria temporal existe proliferación celular discreta o moderada, en la última, en la adventicia o en el tejido periadventicial; también existen ligeros signos de elastosis, pero no se objetiva necrosis fibrinoide.

Núm. 69 B 108 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: En los glomérulos hay discreta hiper celularidad que afecta a algunas asas capilares, estando conservada la permeabilidad capilar. Las membranas basales presentan engrosamientos con depósitos P. A. S. positivos. El intersticio está discretamente aumentado de forma difusa, con un infiltrado lin-

fohistiocitario que guarda relación con una vénula. Los vasos son de paredes gruesas, hiperplásicas con escasa infiltración inflamatoria, pero con algunos fenómenos de elastorrexis y depósitos de material P. A. S. positivo, correspondiendo el cuadro histológico a una Panarteritis nodosa.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Desde su primer ingreso hasta 1974 ha sido revisado en varias ocasiones. Ha sido tratado durante este tiempo con corticosteroides, hipotensores y anabolizantes.

Continúa con tensiones arteriales elevadas (180 - 200/110 - 130) y han desaparecido tanto la fiebre como los nódulos subcutáneos. También ha mejorado, aunque parcialmente, la función motora de las cuatro extremidades. Continúa la "impotentia coeundi"; ha presentado en varias ocasiones fenómeno de Raynaud y una vez tuvo un accidente cerebro-vascular transitorio con recuperación total.

Los hemogramas han oscilado alrededor de valores normales (100 % de Hb; 9.000 leucocitos con fórmula normal y V. de S. algo elevada, de 25/40 y los niveles de urea han ascendido de forma moderada y ahora tiene 90 mg. por 100, siendo el Ccr de 51 ml/min.

CASO P-11

S. A. P.—Sexo: Varón. Edad: 15 años. Ingreso: 3-I-70.

Comienzo de los síntomas: Ocho meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, de 38,5-40°, intermitente (primer síntoma).
- b) **Aparato digestivo:**
 - 1. Dolor abdominal: Sí, periumbilical.
 - 2. Hepatomegalia: NO.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Nódulos subcutáneos en planta del pie y en pantorrillas (siete meses después de iniciada la fiebre).
- d) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: NORMAL.
 - 2. Periférico: Atrofia muscular en piernas con mialgias. Reflejos y sensibilidad conservados.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 110/60.
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—NORMAL.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—Bazo discretamente aumentado. Pequeña adenopatía cervical.
- k) **Repercusión general.**—MODERADA.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 3.500.000; Hb 74 por 100; leucocitos, 9.400. Fórmula: 58 S, 10 C, 1 E, 2 M, 29 L. V. de S., 56/96.
- b) **Función renal.**—Urea: 36 mg. por 100; Ccr 90 ml/min.
Orina: 1.019 de densidad, reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 6,45 de proteínas totales; 3,30 de albúmina, 0,46 de alfa-1, 0,63 de alfa-2, 0,91 de beta y 1,15 de gammaglobulina.
Hemocultivo, serología de lúes, aglutinaciones TABM, test de Rosse y fenómeno LE, negativos.
Fermentos musculares (aldolasa y CPK), normales.
- d) **Radiografías.**—Tórax, normal.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 70 B 127 (nódulo subcutáneo) (F. J. D.).

RESUMEN: Epidermis normal. La lesión fundamental reside en el límite dermo-epidérmico y afecta a arterias de mediano y pequeño calibre; éstas muestran sus luces total o parcialmente ocupadas por acúmulos de leucocitos polimorfonucleares de toda estirpe entremezclados con acúmulos de material P. A. S. positivo. Este material se observa, asimismo, en las zonas subendoteliales y el infiltrado inflamatorio ocupa todas las capas vasculares y sus vecindades constituyendo en algunas zonas áreas de paniculitis. La elástica externa ha desaparecido en las zonas inflamatorias. La imagen es, por tanto, compatible con una Panarteritis nodosa en estadio degenerativo-inflamatorio.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se inicia el tratamiento con 16 mg. diarios de 6-metil-prednisolona; con ello no mejora, pero al subir la dosis a 24 mg. diarios desaparece la fiebre rápidamente y en una semana remite toda la sintomatología.

No hay noticias de su evolución posterior.

CASO P-12

A. A. M.—Sexo: Varón. Edad: 50 años. Ingreso: 2-II-70.

Comienzo de los síntomas: Cuatro meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, de 38°, intermitente (primer síntoma).
- b) **Aparato digestivo:**
 - 1. Dolor abdominal: NO.
 - 2. Hepatomegalia: De 3 cm.
- c) **Lesiones cutáneas.**—NO.
- d) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: NORMAL.
 - 2. Periférico: Dolor intenso en pierna derecha, que luego se hace bilateral con parestesias en el trayecto del ciático poplíteo externo. Hipoestesia global en piernas. Arreflexia rotuliana aquilea. "Stepagge". Atrofia de interóseos y lumbricales izquierdos.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 140/85.
- f) **Aparato respiratorio.**—Disnea (diagnosticado de antracosis y fibrosis pulmonar previamente).
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—Artralgias y empastamiento de tobillo derecho.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Escasa al principio; luego marcada.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—4.900.000 hematíes; Hb 97 por 100; leucocitos, 16.400. Fórmula: 61 S, 11 C, 4 E, 1 M, 23 L. V. de S., 64/88.
- b) **Función renal.**—Urea: 42 mg. por 100.
Orina: 1.022 de densidad reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 7,07 gr. por 100 de proteínas totales, 3,72 de albúmina, 0,40 de alfa-1, 0,71 de alfa-2, 1,02 de beta y 1,22 de gamma.
E. C. G.: NORMAL.
Aglutinaciones TABM y fenómeno LE, negativos.
Prueba del Rojo Congo, normal.
Mantoux (+ + +).
- d) **Radlografías.**—Tórax: Fibrosis pulmonar difusa. Lesiones bacilares residuales.
Gastroduodenal y pielografías: NORMALES.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Se inicia tratamiento con 40 mg. diarios de 6-metil-9-prednisolona, pero no mejora en absoluto de sus molestias, sobre todo los intensos dolores de miembros inferiores que se exacerban en decúbito y le obligan a permanecer ininterrumpidamente sentado, por lo que les aparecen edemas en piernas.

Fallece bruscamente el 7 de mayo de 1970.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Autopsia núm. 70 N 61 (F. J. D.).

RESUMEN: Se trata de una Panarteritis nodosa generalizada con afectación vascular de corazón (figuras 22 y 23) (vasos musculares y coronarios, con infarto de miocardio pequeño antiguo), esófago, intestino, bazo, suprarrenales (que muestran además una hiperplasia cortical), riñones (con glomérulos poco afectados) (figs. 17, 18, 19 y 20), próstata y testículos (con alguna zona de infarto) (figs. 24, 25 y 26).

En los pulmones se aprecia fibrosis difusa, bronquiolitis hiperplástica y ateromatosis de la arteria pulmonar. También existe ateromatosis aórtica y afectación arterítica de la vasa vasorum de la aorta y de los nervios periféricos examinados.

No se puede concretar la causa inmediata de la muerte por no haber podido realizar estudio de sistema nervioso central donde probablemente residiría.

CASO P-13

D. P. O. **Sexo:** Varón. **Edad:** 46 años. **Ingreso:** 13-V-65.

Comienzo de los síntomas: Ocho meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí; de 38° (varios episodios que duran unos días).
- b) **Aparato digestivo:**
 - 1. Dolor abdominal: Dolor en epigastrio que se irradia a ambos hipocondrios.
 - 2. Hepatomegalia: Sí; de 3-4 cm.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Máculas de color rojo en piernas que desaparecen espontáneamente y reaparecen.
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Aparato cardiovascular.**—Opresión precordial. Hipertensión arterial (200/120).
- f) **Aparato respiratorio.**—Sí; tos y expectoración hemoptoica, en brotes (primer síntoma).
- g) **Aparato urinario.**—Edemas en párpados y piernas.
- h) **Aparato locomotor.**—Artralgias difusas (en brotes), con discreta inflamación.
- i) **Sistema endocrino y gónadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—Esplenomegalia de 2 cm.
- k) **Repercusión general.**—NO.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.300.000; Hb 92 por 100; leucocitos, 7.900. Fórmula: 61 S, 12 C, 1 E, 1 M, 25 L. V. de S., 44/70.
- b) **Función renal.**—Urea, 60 mg. por 100; Ccr., 120 ml/min.
Orina: Densidad, 1.015; reacción ácida, 1,5 gr/l. de proteínas, cilindros hialinos y hialino-granulosos, microhematuria y leucocituria (19.500.000 de leucocitos y 65.000.000 de hematíes en el recuento de Addis).
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 6,5 gr. por 100 de proteínas totales, 4,3 de albúmina, 0,23 de alfa-1, 0,52 de alfa-2, 0,69 de beta y 0,73 de gammaglobulina.
Test de Rosse, látex, fenómeno LE y aglutinaciones TABM, negativas.
Retención de bromosulfaleína, 4 por 100, a los 45 minutos.
ASLO 12 u TODD.
- d) **Radiografías.**—Tórax: Aumento de V. I. Engrosamiento hilar.
Estómago: NORMAL.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núms. 26.785 y 27.555 (biopsias de riñón) (F. J. D.).

RESUMEN: A nivel glomerular hay lesiones caracterizadas por hiper celularidad, con leucocitos polimorfonucleares en el interior de las asas capilares. Los tubos están en general poco alterados. Y a nivel vascular hay algunas arterias con discreta endarteritis y en una de ellas, de mayor calibre se observa una afectación parcial de su circunferencia a cuyo nivel hay proliferación de la íntima, rotura de la elástica interna, degeneración mucoide a ese nivel, conjuntivación de la media y destrucción parcial de la elástica externa.

El aspecto histológico es encuadrable dentro de una Panarteritis nodosa en fase residual, con una glomerulonefritis proliferativa endoglomerular.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Es dado de alta con 6-metil-prednisolona (24 mg. diarios) e hipotensores. A pesar de ello continúa con edemas e hipertensión arterial, ascendiendo la cifra de urea a 90 mg. por 100 en septiembre del mismo año. En esa fecha también se comprueba un aumento de proteinuria (7,5 gr/l.), persistiendo las alteraciones del sedimento urinario en forma prácticamente igual a la de su ingreso. A pesar de añadir anabolizantes y dieta hipoproteica permanece en situación estacionaria, con datos analíticos equiparables, en diciembre de 1965, objetivándose además entonces una hipoproteinemia de 5,4 gr. por 100, con hipoalbuminemia (1,6 gr. %) hipogammaglobulinemia (0,34 gr. %) y aumento de alfa-2 (1,42 gr. %) y beta-globulina (1,46 gr. %).

No hay noticias de su evolución posterior.

CASO P-14

D. M. R.—Sexo: Hembra. Edad: 23 años. Ingreso: 15-XII-65.

Comienzo de los síntomas: Tres años antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—NO.
- b) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Lesiones necróticas en piernas, en primavera y otoño, que duraban uno o dos meses para reaparecer posteriormente (único síntoma).
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 120/70.
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—NORMAL.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—NULA.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.150.000; Hb 85 por 100; leucocitos, 7.400. Fórmula: 58 S, 11 C, 1 E, 4 M, 1 B, 25 L. V. de S., 22/50.
- b) **Función renal.**—Urea: 29 ml. por 100.
Orina: Densidad, 1.031; reacción ácida, ligeros indicios de proteínas, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—ASLO: 250 U. TODD.
Tests de látex y Rosse, negativos.
Mantoux (+ +).
- d) **Radlografas.**—Tórax: NORMAL.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 28.955 (biopsia de piel) (F. J. D.).

RESUMEN: Las arterias de mediano calibre de la dermis muestran unas paredes hiperplásicas, rodeándose de un intensísimo infiltrado inflamatorio, de tipo agudo cuyos elementos aparecen, asimismo, ocupando todas sus capas.

En dichos vasos existe también una discreta necrosis fibrinoide de localización intimal y comienzan a observarse en algún punto fenómenos de elastorrexis. Esta alteración es menos llamativa en las arterias de pequeño calibre y arteriolas, pero también evidente.

No se han observado células gigantes ni formaciones nodulares. El cuadro es compatible con una Panarteritis nodosa en fase exudativa.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

En principio, y antes de realizar la biopsia, se catalogó como una tb-pápulo-necrótica y se trató con hidrazidas, sin obtener mejoría.

Después de realizada la biopsia, y confirmado el diagnóstico, se trató con prednisona (16 mg. diarios) y fenil-butazona (500 mg/día); con lo que ha quedado asintomática en dos meses, suprimiendo la medicación y tomando sólo ocasionalmente fenil-butazona hasta la actualidad.

CASO P-15

C. B. G.—Sexo: Hembra. Edad: 46 años. Ingreso: 2-VII-66.

Comienzo de los síntomas: Un año antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, febrícula de 37,2° a 37,8° diaria.
- b) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Inicialmente, no.
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 130/80.
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—Artralgias e inflamación intermitente de muñeca derecha (primer síntoma).
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—NULA.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hemáties, 3.800.000; Hb 80 por 100; leucocitos, 5.200. (Fórmula: 62 S, 5 C, 3 E, 1 M, 29 L.) V. de S., 66/104.
- b) **Función renal.**—Urea: 40 mg. por 100. Ccr 101 ml/min.
Orina: Densidad, 1.019; reacción ácida, indicios de proteínas, leucocituria y microhematuria.
- c) **Otros análisis.**—Test de Rosse y proteína C reactiva, negativas.
Espectro proteico: 7,12 gr. por 100 de proteínas totales, 3,08 de albúmina, 0,56 de alfa-1, 0,58 de alfa-2, 0,87 de beta y 2,16 de gamma.
- d) **Radiografías.**—Tórax y manos, normales.
Columna lumbar con espondiloartrosis.

3. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

En principio es tratada con calcio, anabolizantes, indometacina y pequeñas dosis de corticosteroides; pero en febrero de 1967 se inicia un cuadro de fiebre alta de 39°-40°, repercusión general e intensificación de los dolores articulares que permanecen invariables a pesar de insistir con el tratamiento indicado y asociar sales de oro. En diciembre de 1967 se añade al cuadro la aparición de nódulos rojos en ambas pantorrillas y discreta atrofia muscular en piernas con hiporreflexia rotuliana izquierda y arreflexia aquilea bilateral. El hemograma es similar al inicial, pero con V. de S. de 118/124, y en la inmuno-electroforesis hay aumento difuso de IgG. El test de Rosse se hace positivo al 1/512. La biopsia de uno de los nódulos apoya, como se verá a continuación, el diagnóstico de P. A. N. y el aumento de la dosis de esteroides (60 mg/día de 6-metil-prednisolona) mejora a la enferma notablemente, siguiendo luego bien hasta 1970 en que se la revisa por última vez. La dosis de 6-metil-prednisolona se bajó paulatinamente desde el comienzo de la mejoría y en 1970 tomaba sólo 8 mg. en días alternos.

4. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 34.993 (biopsia de nódulo subcutáneo) (F. J. D.).

RESUMEN: En una arteria de la dermis profunda, de pequeño calibre, existe una necrosis fibrinoide debajo de la íntima y abarcando parte de la media que llega a levantar el endotelio de forma que produce una oclusión acentuada, aunque no completa, de la luz. La elástica se encuentra fragmentada en diversas zonas y hay un moderado grado de infiltración leucocitaria aguda (figs. 5 y 6).

Se trata, por tanto, de una Pariarteritis nodosa.

CASO P-16

M. R. L.—Sexo: Varón. Edad: 36 años. Ingreso: 12-VI-59.

Comienzo de los síntomas: Dos años antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, febrícula.
- b) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Eritema en piernas y pápulas pruriginosas en pies después de lavarse (primer síntoma).
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Sistema cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 140/80.
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—Artralgias difusas.
- i) **Sistema endocrino y gónadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—NULA.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma:** Hematíes, 5.000.000; Hb 108 por 100; leucocitos, 6.700. (Fórmula: 61 S, 3 C, 2 E, 5 M, 1 B, 28 L.) V. de S., 5/16.
- b) **Función renal.**—Urea: 48 mg. por 100.
Orina: 1.027 de densidad; reacción ácida; ligeros indicios de proteínas, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Fenómeno LE, crioaglutininas y crioglobulinas, negativas.
E. C. G.: Imagen de bloqueo incompleto de rama derecha.
- d) **Radiografías.**—Tórax: NORMAL.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 12.608 (biopsia de piel y músculo) (F. J. D.).

RESUMEN: En la dermis, por zonas, pequeñas áreas de necrosis y focos de infiltración celular de predominio polinuclear. Los vasos tienen sus paredes engrosadas e invadidas por células inflamatorias, llegando en ocasiones a ocluir por completo la luz; hay numerosos depósitos P. A. S. positivos. En la fascia destaca una arteria de mediano calibre con la capa media ensanchada y la lámina elástica muy desflecada y rota existiendo además una intensa infiltración de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos, mientras que la íntima presenta degeneración basófila y ha perdido el endotelio, continuándose con un coágulo organizado en su periferia. En el músculo no hay alteraciones.

La imagen, en conjunto, corresponde a una Panarteritis nodosa en su segundo estadio.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Con 25 mg/día de prednisona mejora rápidamente. Después se va bajando la dosis para retirarlos totalmente en seis semanas, quedando luego asintomático durante un año más no habiendo datos de su evolución posterior.

CASO P-17

A. C. M.—Sexo: Varón. Edad: 38 años. Ingreso: 13-V-60.

Comienzo de los síntomas: Siete meses antes de su primer ingreso, se inicia un cuadro de artralgias difusas exclusivamente, más acusadas en manos. En las exploraciones se objetiva una velocidad de sedimentación de 74/106 y un test de Rosse positivo al 1/1.024. Se cataloga de artritis reumatoide y se trata con esteroides, sales de oro y cloroquina, con lo que se negativiza el test de Rosse y se normaliza la V. de S., por lo que posteriormente se retira toda la medicación. En 1967 tiene un nuevo brote articular que mejora con esteroides, suspendiéndolos meses después. Y en enero de 1968 ingresa de nuevo con el cuadro que se describe por aparatos a continuación y que se instauró en dos o tres semanas.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, alta (39-40°).
- b) **Aparato digestivo.**
 - 1. Dolor abdominal: Dolor en hipocondrio izquierdo y luego generalizado a todo el abdomen, en crisis.
 - 2. Hepatomegalia: No.
- c) **Lesiones cutáneas.**—NO.
- d) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: Confusión mental.
 - 2. Periférico: Hipoestesia en miembros inferiores. Discreta paresia de piernas con reflejos aquileos abolidos.
Neuralgia en trayecto cubital de miembro superior derecho.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 140/70.
- f) **Aparato respiratorio.**—Disnea intensa. Derrame pleural izquierdo.
- g) **Aparato urinario.**—Oliguria y ligeros edemas en piernas.
- h) **Aparato locomotor.**—Artralgias difusas.
- i) **Sistema endocrino y gónadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Intensa.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 3.800.000; 78 por 100 Hb; leucocitos, 14.400. (Fórmula: 32 S, 49 C, 1 E,) M, 13 L.) V. de S., 128/136.
- b) **Función renal.**—Urea: 46 mg. por 100, Ccr 30 ml/min.
Orina: Densidad 1.014, reacción ácida, 0,3 gr/l de proteínas, cilindros hialinos en el sedimento
- c) **Otros análisis.**—Test de Rosse, positivo al 1/2.048; fenómeno LE, negativo.
Espectro proteico, 6,3 gr. por 100 de proteínas totales, con 2,14 de albúmina, 0,37 de alfa-1, 0,94 de alfa-2, 0,64 de beta y 2,21 de gammaglobulina. Amilasa en sangre, 650 U.
Líquido cefalorraquídeo, 37 gr. por 100 de proteínas, 63 células por mm³ (linfocitos); Pandy +.
E. E. G.: Disfunción centroencefálica.
E. C. G.: Normal; EMG. Afección neurógena periférica.
- d) **Radiografías.**—Tórax: Derrame pleural izquierdo. Condensaciones algodonosas en ambos campos pulmonares.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 35.502 (biopsia muscular) (F. J. D.).

RESUMEN: Atrofia y degeneración de las fibras musculares e infiltración inflamatoria intersticial. Lo más importante es la afectación vascular en arterias de pequeño calibre con infiltración inflamatoria sobre todo de células redondas y algunos polinucleares, necrosis fibrinoide, rotura de la elástica interna y desprendimiento del endotelio con trombosis mural a su nivel. Muchas arteriolas serpenteantes son de paredes hiperplásicas. Se trata de una Panarteritis nodosa (fig. 21).

Núm. 35.571 (biopsia de riñón) (F. J. D.).

RESUMEN: Riñón muy destruido, pero de forma irregular. Los glomérulos en un 40 por 100 están totalmente anulados y el resto están bien conservados. Gran atrofia de los tubos contorneados. Proliferación acusada en el intersticio sin infiltrados inflamatorios acusados. En las arteriolas aferentes y en el final de las interlobulillares se ven las paredes hiperplásicas y focos de necrosis fibrinoide, pero sin infiltrado inflamatorio en las que se observan en la biopsia, probablemente porque al ser parcelar la afectación de la P. A. N. no han salido en el material de la biopsia.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Con aspiración continua y anticolinérgicos cede el cuadro de pancreatitis en unos días. Con 80 mg/día de 6-metil-prednisolona mejoran todos los síntomas en 10-12 días y luego con dosis progresivamente inferiores se mantiene la mejoría. Desciende la V. S. a 31/60 y el título del test de Rosse a 1/128; ceden las artralgias y los signos neurológicos mejoran. Se normaliza la radiografía de tórax. Es dado de alta el 31 de agosto de 1968 en buena situación clínica, con 16 mg. de 6-metil-prednisolona en días alternos.

No hay noticias de la evolución posterior.

CASO P-18

S. M. E.—Sexo: Varón. Edad: 61 años. Ingreso: 15-VI-71.

Comienzo de los síntomas: Seis meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí; 39° (primer síntoma).
- b) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Nódulo subcutáneo a nivel de codo izquierdo.
- d) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: NORMAL.
 - 2. Periférico: Parálisis facial izquierda. Hipoacusia de percepción bilateral que no tenía previamente.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 140/85.
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—NORMAL.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Intensa (gran astenia y anorexia).

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma:** 3.900.000 hematíes; 78 por 100 Hb; 15.200 leucocitos. (Fórmula: 77 S, 5 C, 2 E, 16 L.) V. de S., 80/104.
- b) **Función renal.**—Urea: 28 mg. por 100.
Orina: 1.022 de densidad, reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 6,3 gr. por 100 de proteínas totales, 3,15 de albúmina, 0,32 de alfa-1, 0,74 de alfa-2, 0,85 de beta y 1,25 de gammaglobulina.
Antígeno Australia: Negativo.
E. C. G.: NORMAL.
- d) **Radiografías.**—Tórax: NORMAL.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 71 B 2.378 (biopsia de nódulo subcutáneo) (F. J. D.)

RESUMEN: La lesión básica reside en la marcada afectación existente en un vaso arterial incluido en el tejido graso. La pared del vaso aparece desestructurada con destrucción total de las capas elásticas, con formación de hendiduras y de necrosis intensamente tingible por el P. A. S. Se acompaña de un infiltrado inflamatorio de leucocitos neutrófilos con algunas células linfocitocitarias que afecta a toda la pared, pero es más marcada en la adventicia. En la porción intimal, que ha desaparecido, existe adherido muralmente material fibrinoso con abundantes leucocitos. Las venas no presentan alteraciones (fig. 7).

Se trata, por tanto, de una Panarteritis en fase exudativa.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se inicia con 6-metil-prednisolona, a razón de 80 mg. diarios durante quince días, bajando a 40 mg.

diarios durante otros quince y luego se continúa descendiendo hasta retirarlos en dos meses.

Asintomático en la última revisión, tres años después del comienzo del proceso, a excepción de una hipoacusia bilateral que persiste. Hemograma normal.

CASO P-19

R. G. G.—Sexo: Hembra. Edad: 68 años. Ingreso: 10-I-66.

Comienzo de los síntomas: Tres meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 39°, diaria (primer síntoma).
- b) **Aparato digestivo:**
 - 1. Dolor abdominal: Sí; en epigastrio e hipocondrio izquierdo, continuo.
 - 2. Hepatomegalia: Sí; de 3 cm.
- c) **Lesiones cutáneas.**—NO.
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Aparato cardiovascular.**—Palpitaciones. Hipertensión arterial (180/110).
- f) **Aparato respiratorio.**—Catarros frecuentes. Disnea intensa a su ingreso, que persistió durante su estancia.
- g) **Aparato urinario.**—Orinas oscuras. Disuria y polaquiuria.
- h) **Aparato locomotor.**—NORMAL.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Muy acusada.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—3.520.000 hematíes; 72 por 100 de Hb; leucocitos, 13.200. (Fórmula: 80 S, 3 C, 1 E, 2 M, 14 L.) V. de S., 80/105.
- b) **Función renal.**—Urea: 72 mg. por 100.
Orina: Densidad, 1.012; reacción ácida, 0,6 gr/l. de proteínas. microhematuria y leucocituria.
Cultivo de orina: Se aíslan más de 100.000 colonias de E. coli.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 6,4 gr. por 100 de proteínas totales, 2,60 de albúmina, 0,35 de alfa-1, 1,10 de alfa-2, 1,05 de beta y 1,40 de gammaglobulina
Glucemia: 128 mg. por 100.
Colemias: 2,90 mg. por 100 de total, con 2 mg. por 100 de fracción directa.
E. C. G.: Transtornos difusos de la repolarización ventricular izquierda.
- d) **Radlografías.**—Tórax: Aumento de la silueta cardíaca; imágenes de condensaciones nodulares en base izquierda.
- e) **Pielografías.**—A pesar de contrastarse muy poco, por la elevación de los niveles de urea, se observa un megauréter derecho y alteraciones en los cálices del lado derecho compatibles con pielonefritis crónica.

3. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se hace tratamiento sintomático, con eufilina, hipotensores, antitérmicos y antibióticos (ampicilina) para tratar la infección urinaria.

El 30-I-66 tiene un cuadro agudo de hematemesis y melena, falleciendo por shock irreversible, a pesar de recibir dos transfusiones de 500 ml. de sangre.

4. ANATOMIA PATOLOGICA:

Autopsia núm. 66 N 15 (F. J. D.).

RESUMEN: Se trata de una Panarteritis nodosa microscópica en fase necrótico-exudativa, aunque hay zonas con afectación puramente necrotizante o con hinchazón focal de la íntima. Aparece fundamentalmente en ambos riñones, esófago, estómago (donde produce una úlcera aguda), hígado, vesícula, páncreas, bazo, uréter, vejiga y útero. En el riñón da lugar a una nefritis intersticial, quistes tubulares y concomitantemente existe un adenoma tubular pequeño. El proceso no afecta al tiroides ni al pulmón, donde se aprecia una bronquitis crónica con bronquiectasias en las bases. Existe también esteatosis hepática, intensa arterioesclerosis de aorta y coronarias y atrofia endometrial con quistes glandulares.

CASO P-20

A. B.—Sexo: Varón. Edad: 70 años. Ingreso: 8-III-61.

Comienzo de los síntomas: Cuatro o cinco meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 37,5 a 38°.
- b) **Aparato digestivo:**
 - 1. Dolor abdominal: Sí, discretas molestias en epigastrio, que calma en parte con alcalinos.
 - 2. Hepatomegalia: NO.
- c) **Lesiones cutáneas.**—NO.
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Aparato cardiovascular.**—Hipertensión arterial (190/130).
- f) **Aparato respiratorio.**—Disnea intensa.
- g) **Aparato urinario.**—Oliguria. Discretos edemas.
- h) **Aparato locomotor.**—NORMAL.
- i) **Sistemas endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Muy acusada (primer síntoma).

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hemáties: 2.900.000; 60 por 100 de Hb; leucocitos, 10.500. (Fórmula: 57 S, 4 C, 7 M, 32 L.) V. de S., 52/81.
- b) **Función renal.**—Urea: 210 mg. por 100.
Orina: 1.010 de densidad, reacción ácida 1,2 gr/l. de proteínas; 6 hemáties y 8 leucocitos por campo y cilindros hialino-granulosos en el sedimento.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 5,8 gr. por 100 de proteínas totales, de los que 2,40 son de albúmina, 0,40 de alfa-1, 0,85 de alfa-2, 1 de beta y 1,15 de gamma-globulina.
Iones: Na 136, K 5,4, Cl. 102, R. A. 17,5 mEq/l.
Glucemia: 110 mg. por 100.
E. C. G.: Compatible con sobrecarga de V. I.
- d) **Radiografías.**—Tórax: Ateroma aórtico. Hipertrofia de ventrículo izquierdo. Pulmón normal.

3. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Mientras se realizan los estudios para aclarar su enfermedad comienza con deposiciones negras, por lo que se instaura un tratamiento de leche y alcalinos con lo que calman en parte las molestias gástricas que tenía desde su ingreso. Sin embargo, el 22-III-69 tiene una melena intensa, con bajada brusca de la presión arterial a 70 de máxima que se remonta hasta 90 con una transfusión de sangre para volver a bajar dos horas después y fallecer en esa situación.

4. ANATOMIA PATOLOGICA:

Autopsia núm. 61 N 28 (F. J. D.)

Se trata de una Panarteritis nodosa, con escaso componente inflamatorio y tendencia a la fibrosis que afecta al estómago, duodeno (a cuyo nivel existe una úlcera sangrante que atraviesa todas las capas y descansa directamente sobre el páncreas entre cuyos lobulillos pueden verse arteriolas con intensa

necrosis fibrinoide y trombosadas). También afecta a suprarrenal, bazo (sobre todo a las arterias centro-foliculares), hígado (arterias portales) y riñón, donde hay una esclerosis acentuada por proliferación conjuntivo-intersticial con moderada infiltración crónica, pero destacando más la gran proliferación de las arterias de pequeño calibre y arteriolas cuyas paredes tienen marcados depósitos fibrinoides y rotura de la elástica, pero con poco componente inflamatorio alrededor ni en su pared. En los vasos del corazón hay necrosis fibrinoide, sin inflamación. Existen intensos depósitos ateromatosos en aorta y en arterias femorales y en el pulmón, bronconeumonía y elastosis vascular, pero sin necrosis fibrinoide.

CASO P-21

M. R. D.—Sexo: Varón. Edad: 73 años. Ingreso: 30-V-74.

Comienzo de los síntomas: Un mes antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 38,5 - 39° (primer síntoma).
- b) **Aparato digestivo:**
 - 1. Dolor abdominal: Sí, en hipocondrio derecho.
 - 2. Hepatomegalia: Sí, de 2 cm.
- c) **Lesiones cutáneas.**—NO.
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Aparato cardiovascular.**—Discreta hipertensión arterial de máxima, compatible con su edad (170/100).
- f) **Aparato respiratorio.**—Antecedentes de enfisema. Ligera disnea.
- g) **Aparato urinario.**—Polaquiuria por prostatismo.
- h) **Aparato locomotor.**—NORMAL.
- i) **Sistema endocrino y gónadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Moderada.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma:** 4.680.000 hematíes; 95 por 100 Hb; leucocitos, 11.000. (Fórmula: 68 S, 3 C, 2 E, 5 M, 22 L.) V. de S., 45/70.
- b) **Función renal.**—Urea: 40 mg. por 100.
Orina: 1.019 de densidad, reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 6,95 gr. por 100 de proteínas totales, 3,20 de albúmina, 0,60 de alfa-1, 0,80 de alfa-2, 1 de beta y 1,35 de gamma-globulina.
Fosfatasa alcalina: 3,2 U. B. colemias, 0,90 mg. por 100 de total, con 0,55 de directa.
E. C. G.: Iniciación de sobrecarga izquierda.
- d) **Radlografías.**—Tórax: Enfisematoso; aumento de V. I.
Colecistografía oral: Colelitiasis.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 74 B 2.789 (pieza operatoria: vesícula biliar) (F. J. D.).

RESUMEN: Vesícula parcialmente abierta de 8 × 3 cm. con pared uniformemente fibrosada y edematosa y superficie interna aterciopelada con un punto amarillento. En su interior cálculos de colesterolina.

Microscópicamente la afectación más importante reside a nivel vascular; las arterias de mediano y pequeño calibre muestran graves lesiones inflamatorias, que afectan a todo el espesor de su pared segmentariamente con destrucción de las elásticas, necrosis de aspecto fibrinoide de la media e intensa infiltración linfocitaria, de polinucleares neutrófilos en todo el espesor de la pared y periarterial. En ocasiones se observan fenómenos trombóticos secundarios en algunas arterias afectas (figs. 27, 28 y 29).

Se trata, por tanto, de una Panarteritis nodosa.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Después de la intervención, el 12-VI-74, reaparece la fiebre que tenía previamente, por lo que se trata,

a la vista de los resultados histológicos, con 40-60 mg. diarios de 6-metil-prednisolona. Con ello cede pronto la fiebre y es dado de alta el 25-VI-74 con 24 mg/día de dicho producto como tratamiento recomendando bajar en 4 mg. la dosis cada semana.

Reingresa el 20-VIII-74 porque dos semanas antes había reaparecido la fiebre y en los últimos días tenía también intensa disnea. En la exploración destacaba la existencia de roncus y sibilancias difusos a la auscultación pulmonar. Un E. C. G. demuestra bajo voltaje y ondas invertidas o aplanadas de forma difusa. El día 23-VIII-74 tiene un dolor retroesternal intenso objetivándose en un E. C. G. de urgencia, además de isquemia general, extrasístoles ventriculares y hemibloqueo anterior de la rama izquierda. Entra en shock cardiogénico y fallece no siendo posible conseguir la autopsia.

CASO P-22

A. C. D.—**Sexo:** Hembra. **Edad:** 30 años. **Ingreso:** 14-VI-62.

Comienzo de los síntomas: Siete meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 38°, intermitente.
- b) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Sí; lesiones nodulares rojizas en ambas piernas discretamente dolorosas, que cedieron con esteroides, para reaparecer luego y situarse en cara antero-lateral de piernas y muslos (primer síntoma) (figs. 1 y 2).
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—Artralgias en muñecas y tobillos con discreta inflamación de éstos.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Moderada.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma:** Hematíes, 4.720.000, Hb 94 por 100; leucocitos, 7.500. (Fórmula: 57 S, 11 C, 4 E, 9 M, 19 L.) V. de S., 50/86.
- b) **Función renal.**—Urea: 35 mg. por 100.
Orina: 1.023 de densidad, reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 5,4 gr. por 100 de proteínas totales, de las cuales 2,8 son de albúmina, 0,96 de alfa, 0,98 de beta y 0,71 de gamma-globulina.
Mantoux al 1/1.000, negativo.
Glucosamina, 110 mg. por 100.
- d) **Radiografías.**—Tórax, normal.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núms. 18.923 y 20.346 (biopsia de piel) (F. J. D.).

RESUMEN: Piel con dermis fibrosa que en su parte profunda, entre lobulillos grasos subyacentes, muestra numerosas arterias de pequeño calibre rodeadas de un infiltrado de leucocitos que invaden su pared, donde se aprecian zonas de necrosis fibrinoide con desaparición de las elásticas. La íntima está engrosada, comprobándose la existencia de algunos trombos que ocluyen parcial o totalmente la luz. Las venas también están afectas (fig. 8).

Biopsia renal (núm. 20.346), de febrero de 1963, normal.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se inicia tratamiento con 20 mg. diarios de prednisona, con lo que mejora pronto, pero recidivan las lesiones siempre que se intenta bajar la dosis.

A finales de 1962 le aparece hipoestesia en borde externo del pie derecho que se extiende a miembros superiores y a miembro inferior izquierdo en los primeros meses de 1963. A pesar de seguir un intenso tratamiento con esteroides, continúan apareciendo los nódulos subcutáneos y los episodios de inflamación articular con fiebre alta. Empeoran los síntomas neurológicos con atrofas musculares, hiporre-

flexia generalizada, parestesia e hipoestesia en las cuatro extremidades. En julio de 1973, además, empieza con disfagia intensa y dolor abdominal difuso, más localizado en epigastrio e hipocondrio derecho, junto con otro brote de inflamación articular en tobillos, nódulos subcutáneos y fiebre alta.

El hemograma muestra 88 por 100 de Hb, 7.500 leucocitos con fórmula normal. La urea sube a 52 mg. por 100, siendo el Van Slyke de 40,3 por 100 (S. B. C.) y en orina aparecen indicios de proteinuria, microhematuria y leucocituria. El test de Rosse es negativo y el E. C. G., normal. Ante la gravedad de su situación la trasladan a su domicilio, donde fallece.

C A S O P - 2 3

J. M. G. M.—Sexo: Varón. Edad: 14 años. Ingreso: 1-IX-65.

Comienzo de los síntomas: Cinco meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 38°-38,5°, en las últimas semanas.
- b) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Sí (primer síntoma). Máculas rojo-violáceas en pies, piernas, muslo y codo izquierdos y costado, palpándose en ocasiones por debajo un pequeño nódulo. Estas lesiones llevan una evolución fluctuante, apareciendo en unas zonas al tiempo que desaparecen en otras.
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 135/85.
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—NORMAL.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Discreta.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hemáties, 2.680.000; Hb 53 por 100; leucocitos, 6.500. (Fórmula: 58 S, 3 C, 1 E, 4 M, 34 L.) V. de S., 90/110.
- b) **Función renal.**—Urea: 30 mg. Ccr 97 ml/min.
Orina: 1.024 de densidad, reacción ácida, ligeros indicios de proteínas, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: Proteínas totales, 6,64 gr. por 100; albúmina, 2,74; alfa-1, 0,51; alfa-2, 1,00; beta, 1,25; gamma-globulinas, 1,14.
Serología de lúes, negativa. Ionograma, normal.
- d) **Radiografías.**—Tórax, normal.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 27.427 (biopsia de nódulo de costado) (F. J. D.).

RESUMEN: Las alteraciones más importantes se observan en las arterias de la hipodermis cuyas paredes presentan necrosis fibrinoide, principalmente debajo de la íntima, existiendo tanto a su alrededor como en ellas mismas un intenso y abigarrado infiltrado inflamatorio en el que abundan los eosinófilos. Las láminas elásticas están fragmentadas y el endotelio descamado, pero no hay formación de trombos. Se trata de una Panarteritis nodosa en fase exudativa (fig. 9).

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se inicia tratamiento con 60 mg/día de prednisona y con ello empeora su situación general, se mantiene la fiebre y continúan apareciendo las lesiones cutáneas.

Por ese motivo se retiran los esteroides en noviembre de 1965 y se le trata con fenil-butazona (50 mg. diarios). Con ello mejoran rápidamente todos los síntomas.

En 1968 está asintomático y en el hemograma tiene 86 por 100 de Hb, 7.500 leucocitos con fórmula normal y V. de S. de 6/16.

Ha seguido revisiones periódicas hasta la actualidad (1974), permaneciendo en buena situación general, tan sólo con la aparición ocasional de un nódulo subcutáneo, que cede con fenil-butazona en unos días.

C A S O P - 2 4

A. V. L.—Sexo: Varón. Edad: 42 años. Ingreso: 19-VII-74.

Comienzo de los síntomas: En 1969 comienza con un cuadro de parestesias en las cuatro extremidades y junto con ello se aparecieron nódulos subcutáneos de unas dos semanas para reaparecer posteriormente. El estado general se mantenía bastante bien, pero al no mejorar con diversos tratamientos ingresó en el Hospital en la mencionada fecha. Dos semanas después de su internamiento aparecen nuevos síntomas que se relatan a continuación por aparatos.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—39° (que se inicia en septiembre de 1974).
- b) **Aparato digestivo:**
 - 1. Dolor abdominal: Sí, en epigastrio (diagnosticado previamente de gastritis).
 - 2. Hepatomegalia: NO.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Nódulos subcutáneos múltiples en brazos y piernas de dos tipos: unos rojo-violáceos y con infiltración del tejido celular vecino que ya le venían apareciendo desde hace 5-6 años y otros de color rojo vivo, sin infiltración de los tejidos circundantes que surgieron por primera vez en septiembre de 1974. Unos y otros se alternaban tanto en extremidades superiores como inferiores.
- d) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: NORMAL.
 - 2. Periférico: Parestesias con zonas aisladas de hipoestesia en los cuatro miembros. Marcada pérdida de fuerza en extremidades inferiores con hiporreflexia rotuliana y aquilea, también iniciados en septiembre de 1974.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 130/70.
- f) **Aparato respiratorio.**—Disnea en los últimos meses.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—Artralgias en los últimos 6-8 meses.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMALES.
- k) **Repercusión general.**—Marcada.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma:** 5.600.000 hematíes; 110 por 100 de Hb; 7.200 leucocitos. (Fórmula: 52 S, 2 C, 4 E, 1 B, 6 M, 35 L.) V. de S., 7/26.
- b) **Función renal.**—Urea: 18 mg. por 100 (autoanalizador ureasa).
Orina: 1.018 de densidad, reacción ácida, indicios de proteínas totales, cilindros granulosos en el sedimento.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 6,8 gr. por 100 de proteínas totales, de los cuales 4,03 son de albúmina, 0,19 de alfa-1, 0,76 de alfa-2, 1,01 de beta y 0,81 de gammaglobulina.
Aglutinaciones TABM y hemocultivos repetidos, negativos. Test de Rosse, negativo.
- d) **Radiografías.**—Tórax, normal.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

- 1.^a Núm. 9.749 (Laboratorio del Prof. Gay Prieto. Hospital Clínico).

Biopsia de nódulo del brazo.

RESUMEN: Las lesiones dérmicas nodulares están formadas por abundantes histiocitos vacuolizados rodeados de acúmulos linfocitarios y células gigantes, tipo Langhans. Con la tinción de Ziehl se aprecian bacilos ácido-alcohol-resistentes que forman auténticos globos.

2.^a Núm. 9.809 (Laboratorio del Prof. Gay Prieto. Hospital Clínico).

Biopsia de otro nódulo subcutáneo.

RESUMEN: En el dermis las arterias de mediano calibre de tipo muscular tienen la luz estenosada y ocupada por un trombo. En la pared se aprecian restos de polinucleares y necrosis fibrinoide; por fuera de los vasos hay polinucleares, linfocitos, células plasmáticas y hematíes extravasados.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Ante la primera biopsia se hace el diagnóstico de lepra lepromatosa y se inicia tratamiento con talidomida que no mejora en absoluto el cuadro febril.

Después de realizada la segunda biopsia, con el diagnóstico de Panarteritis nodosa se comienza con 60 mg. diarios de 6-metil-prednisolona y con alcalinos (para evitar molestias gástricas secundarias a los esteroides), cediendo en 48 horas la fiebre y desapareciendo por completo los nódulos.

Se trata de una P. A. N. injertada en un enfermo con lepra lepromatosa.

CASO P-25

M. H. J.—**Sexo:** Hembra. **Edad:** 17 años. **Ingreso:** Noviembre, 1950.

Comienzo de los síntomas: Cuatro años antes.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—En brotes.
- b) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Sí (primer síntoma). Nódulos subcutáneos de 1 cm. de diámetro aproximadamente, duros y dolorosos, con marcada inflamación en antebrazo derecho, de un mes de duración que luego se fue repitiendo en brotes similares. Posteriormente aparecen en mano derecha, en codo izquierdo y en rodillas.
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 125/75.
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—NORMAL.
- i) **Sistema endocrino y gónadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—NULA.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.000.000; Hb 80 por 100; leucocitos, 7.000. (Fórmula: 61 S, 4 C, 2 E, 4 M, 28 L.) V. de S., 18/31. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea, 22 mg. por 100. Van Slyke, 99,6 por 100 (S. B. C.). Orina: 1.023 de densidad, reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Mantoux (+ — — —). Hemocultivo (—). Serología de lúes (—). Fenómeno LE (—).
- d) **Radlografías.**—Tórax: NORMAL.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 4.719 (biopsia de nódulo subcutáneo) (F. J. D.).

RESUMEN: Tumoración granujiente y vascularizada cuyo estudio histológico demuestra la existencia de una inflamación difusa y en la pared de muchos vasos se aprecia una infiltración celular de predominio neutrófilo, con necrosis fibrinoide y oclusión de la luz por un trombo; por último, en algunas zonas se aprecian vasos con fibrosis cicatricial y trombosis de la luz, en vías de recanalización. Se trata, pues, de una Panarteritis nodosa.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Antes del diagnóstico histológico fue tratado con vasodilatadores y antihistamínicos, sin obtener mejoría.

Posteriormente se inició un tratamiento con corticosteroides, con lo que en una semana desaparecen por completo los nódulos, por lo que se fue retirando poco a poco la medicación hasta dejarla por completo.

Está asintomática en 1974.

CASO P-26

C. R. F.—Sexo: Hembra. Edad: 25 años. Ingreso: 10-XI-73.

Comienzo de los síntomas: Un año y medio antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) Fiebre.—NO.
- b) Aparato digestivo.—NORMAL.
- c) Lesiones cutáneas.—Sí (único síntoma). Máculas violáceas en extremidades inferiores, con aspecto arborescente (livedo racemosa) que se acentúan con el frío y a veces se ulceran.
- d) Sistema nervioso.—NORMAL.
- e) Aparato cardiovascular.—NORMAL. Tensiones arteriales, 130/80.
- f) Aparato respiratorio.—NORMAL.
- g) Aparato urinario.—NORMAL.
- h) Aparato locomotor.—NORMAL.
- i) Sistema endocrino y gónadas.—NORMAL.
- j) Bazo y ganglios linfáticos.—NORMAL.
- k) Repercusión general.—NULA.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) Hemograma.—Hemáties, 4.620.000; Hb 15,1 gr. por 100; leucocitos, 5.000. (Fórmula: 64 S, 1 C, 30 L, 5 M.) V. de S., 8/20.
- b) Función renal.—Urea: 31 mg.; Ccr 101 ml/min.
Orina: 1.024 de densidad, reacción ácida, sedimento normal.
- c) Otros análisis.—Espectro proteico: Proteínas totales, 7,02 gr. por 100; albúmina, 3,92; alfa-1, 0,67; alfa-2, 0,70; beta, 1; gammaglobulina, 1,23.
- d) Radiografías.—Tórax: NORMAL.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 73 B 4.090 (biopsia de piel) (F. J. D.).

RESUMEN: Piel de dorso de pie derecho, con cicatriz vascular. Las alteraciones se ven sobre todo a nivel de los vasos arteriales de mediano calibre del límite dermo-epidérmico, siendo estas alteraciones segmentarias. Se trata de un infiltrado inflamatorio de la pared vascular, constituido por linfocitos y algún plasmocito a la vez que se observan núcleos de polinucleares fragmentados y proliferación celular en la periferia, acompañándose de necrosis fibrinoide de la íntima. Con técnicas especiales se observa que la elástica interna se halla en zonas desaparecidas y en zonas desflecadas, no visualizándose la externa. A nivel del dermis se observan infiltrados inflamatorios linfocitarios. Con técnicas de inmunofluorescencia se observa positividad del fibrinógeno y C'3 en membrana basal, siendo la IgA, IgM e IgG positivas.

Se trata de una Panarteritis nodosa (figs. 10 y 11).

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se inicia el tratamiento con 15 mg. de prednisona, bajando luego 5 mg. cada semana. Con ello desaparecen todos los síntomas en 10-12 días. A los tres meses se retira toda la medicación. Está asintomática en la actualidad.

CASO P-27

G. B. M.—Sexo: Varón. Edad: 30 años. Ingreso: 6-VI-62.

Comienzo de los síntomas: Seis a ocho años antes.

1. SÍNTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—NO.
- b) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Sí (primer síntoma). Máculas violáceas en piernas (livedo reticular), con alteraciones de unos 2 cm. de diámetro, de borde declive suave y fondo oscuro, que aparecen y desaparecen espontáneamente.
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 120/80. Oscilometría y pulsos periféricos normales.
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—Artralgias con hinchazón de tobillo, ocasionales.
- i) **Sistema endocrino y gónadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—NULA.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 6.120.000; Hb 116 gr. por 100; leucocitos, 9.000. (Fórmula: 63 S, 14 C, 4 E, 2 M, 17 L.) V. de S., 4/6.
- b) **Función renal.**—Urea: 32 mg. por 100. Orina: 1.021 de densidad, reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 5,3 gr. por 100 de proteínas totales; 3,30 de albúmina; 0,77 de alfa-1; 0,4 de alfa-2; 0,7 de beta; 0,7 de gamma-globulina.
- d) **Radiografías.**—Tórax: NORMAL.

3. ANATOMIA PATOLÓGICA:

Núm. 18.824 (biopsia de piel) (F. J. D.)

RESUMEN: Por debajo del epitelio existe una inflamación crónica moderada. Los casos aparecen afectados con un componente inflamatorio discreto de leucocitos poliformonucleares y linfocitos. Existen en la pared de algunas arterias de mediano calibre, depósitos PAS positivos en grado moderado. No hay alteraciones de las fibras elásticas.

Se trata, por tanto, de una angeitis necrotizante encuadrable dentro de la Panarteritis nodosa.

4. EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO:

Comienza tratamiento médico con 20 mg. diarios de prednisona, con lo que mejoran los síntomas cutáneos y, por eso, se reduce paulatinamente la dosis hasta dejar por completo la medicación en noviembre de 1962. Pocas semanas después comienza con dolor en dedos de los pies, que se incrementa con el frío, y aparecen lesiones de color violáceo en quinto dedo de pie derecho, por lo que consulta de nuevo en enero de 1963. La oscilometría en miembros inferiores sigue siendo normal, así como el resto de la exploración. Tiene 100 por 100 de Hb, 7.000 leucocitos con fórmula normal y V. de S. de

2/7. Las crioglobulinas son negativas y la orina elemental, sin alteraciones.

Se trata con 30 mg/día de prednisona y vasodilatadores sin mejorar la lesión del dedo, por lo que se procede a su amputación. Desde entonces se ha encontrado asintomático.

C A S O P - 2 8

I. D. G.—**Sexo:** Hembra. **Edad:** 18 años. **Ingreso:** 16-II-73.

Comienzo de los síntomas: Cinco o seis meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Moderada, de 37,5 a 38° últimamente.
- b) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- c) **Lesiones cutáneas.**—Sí, nódulos subcutáneos dolorosos, en manos, con discreto enrojecimiento de la piel, que cedían en 8-10 días y reaparecían (primer síntoma).
- d) **Sistema nervioso:**
 - 1. Periférico: Pérdida de fuerza en miembros inferiores e hipoestesia global en pierna derecha. Pocos días después pérdida de fuerza, a su vez en extremidades superiores.
 - 2. Central: Cefalea, obnubilación, signos meníngeos discretamente positivos y Babinski bilateral.

El cuadro neurológico se establece progresivamente en las dos semanas anteriores al ingreso.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 110/70.
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—Artralgias en tobillos.
- i) **Sistema endocrino y gónadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMAL.
- k) **Repercusión general.**—Moderada.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematies, 4.290.000; Hb 86 por 100; leucocitos, 9.100. (Fórmula: 58 S, 2 C, 2 E, 35 L.) V. de S., 20/45.
- b) **Función renal.**—Urea: 30 mg. por 100.
Orina: Densidad 1.030, reacción ácida, ligeros indicios de proteínas, 15 leucocitos por campo en el sedimento.
- c) **Otros análisis.**—Líquido cefalorraquídeo: Proteínas, 120 mg. por 100; células, 90-100/mm³, de predominio linfocitario; Pandy (+). Serología de lúes en L. C. R., negativa.
E. E. G.: Signos discretos de afectación cerebral difusa.
Espectro proteico: 6,30 gr. por 100 de proteínas totales; 3,27 de albúmina; 0,32 de alfa-1; 0,68 de alfa-2; 0,81 de beta y 1,22 de gamma-globulina.
- d) **Radlografías.**—Tórax y cráneo: NORMALES.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Se comienza a tratar con 40 mg/día de 6-metil-prednisolona y mejora de toda su sintomatología en ocho días, siendo dada de alta quince días después. Al retirar los esteroides reaparece el cuadro de cefaleas y discreta obnubilación, por lo que ingresa nuevamente en abril de 1973, desapareciendo todo el cuadro al reanudar el tratamiento esteroideo.

Al cabo de dos meses se suspende totalmente el tratamiento por haberse desarrollado un cuadro cushingoide.

Queda asintomática, a excepción de un Babinski bilateral, hasta octubre de 1973 en que reaparece.

cen los nódulos subcutáneos en manos (región tenar) parte antero-inferior de antebrazo, y articulaciones interfalángicas que mejoran con antihistamínicos y pequeñas dosis de esteroides. Posteriormente, además, comienza con edema y dolor en pierna y tobillo izquierdos durante diez días y luego placa eritematosa en cara interna e inferior de pierna izquierda.

Mejora transitoriamente después de ser amigdalectomizada en febrero de 1974; pero en los últimos seis meses continúa con artralgias y brotes de nódulos subcutáneos; sin fiebre alta, hasta la actualidad.

El hemograma ahora es normal y tiene una V. de S. de 26/40. El test de Rosse es positivo al 1/64.

Se decide hacer una biopsia de un nódulo subcutáneo y se trata con pequeñas dosis de 6-metilprednisolona.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Núm. 74 B 5.648 (nódulo subcutáneo) (F. J. D.).

RESUMEN: Las alteraciones residen en una arterias de la hipodermis que muestra un infiltrado de carácter linfohistiocitario que afecta a todas las capas, apareciendo su luz totalmente ocupada por un tejido de granulación que tiene un intenso infiltrado de predominio polinuclear con algunas células gigantes multinucleares (figs. 12 y 13), existiendo en algunas zonas de la pared áreas de necrosis fibrinoide evidenciadas con la técnica de P. A. S. La capa elástica está conservada (fig. 14).

Es, pues, una Panarteritis nodosa en fase granulomatosa.

CASO P-29

E. R. G.—Sexo: Varón. Edad: 29 años. Ingreso: 22-IX-72.

Comienzo de los síntomas: Año y medio antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Diaria de 40° en brotes (primer síntoma).
- b) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- c) **Lesiones cutáneas.**—NO.
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 130/70
- f) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Aparato locomotor.**—Artralgias difusas.
- i) **Sistema endocrino y gonadas.**—NORMAL.
- j) **Bazo y ganglios linfáticos.**—Esplenomegalia de 2 cm.
- k) **Repercusión general.**—Discreta.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma:** 5.290.000 hematíes; Hb 54,3 gr. por 100; leucocitos, 7.600. (Fórmula: 65 S, 2 C, 3 E, 5 M, 25 L.) V. de S., 42/80.
- b) **Función renal.**—Urea: 24 mg. por 100.
Orina: 1.020 de densidad; pH 6, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 7 gr. por 100 de proteínas totales; 3,01 de albúmina, 0,53 de alfa-1, 1,28 de alfa-2, 1,20 de beta y 0,97 de gammaglobulina.
ASLO, 125 U. Todd; test de Rosse, positivo al 1/4. Fenómeno LE (—). Complemento (C'3) de 120 mg. por 100.
- d) **Radlografías.**—Tórax y estómago, normales. Manos, codos y rodillas, sin alteraciones.

3. EVOLUCION:

Se trata con sales de oro y cloroquina (250 mg/día) y mejoró en principio su cuadro febril y sus molestias articulares. Dejó el tratamiento en mayo de 1973 por indicación médica. Siguió asintomático hasta octubre de 1974 en que comenzó de nuevo con fiebre de 40° diaria, marcada repercusión general, mialgias y artralgias difusas con inflamación de ambos tobillos, iniciándose a finales de noviembre de 1974 un cuadro de nódulos subcutáneos en ambas piernas, dolorosos, con enrojecimiento de la piel a dicho nivel. En la exploración sigue apreciándose esplenomegalia de 2-3 cm. y el examen neurológico es normal. En sangre 4.020.000 hematíes con 9,9 gr. por 100 de Hb, 12.400 leucocitos con 74 S, 3 C, 2 E y 17 L. V. de S., 116/128. Urea, 16 mg. por 100. E. E. F., 7 gr. por 100 de proteínas totales, 3,01 de albúmina; alfa-1, 0,53; alfa-2, 1,28; beta, 1,20 y gammaglobulina, 0,97. Fenómeno LE (—), test de Rosse (+) al 1/2; C'3, 105 mg. por 100; radiografías de manos, columna cervical y tórax, normales. A la vista de la biopsia cutánea que se describe más adelante se inicia tratamiento con 6-metil-prednisolona (40 mg/día), con lo que ceden todos los síntomas en tres-cuatro días.

4. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 10.748 (Laboratorio de Histopatología del Prof. Gómez Orbaneja).

Biopsia de piel.

Las arterias hipodérmicas están alteradas por una infiltración muy intensa de polinucleares neutrófilos. Existe un engrosamiento de la íntima; en ocasiones se aprecia una trombosis completa. Hay depósitos ocasionales subendoteliales, P. A. S. positivos. En el tejido circundante existen infiltrados linfocitarios dispersos que a veces circundan a los vasos.

Se trata, por tanto, de una Panarteritis nodosa.

Núm. 33.162 (Departamento de A. Patológica. Hospital Clínico).

Biopsia sinovial.—Normal.

B) ENFERMEDAD DE CHURG-STRAUSS

CASO C-S-1

J. M. M.—Sexo: Varón. Edad: 46 años. Ingreso: 2-II-64.

Comienzo de los síntomas: Ocho meses antes del ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 38°, diaria.
- b) **Aparato respiratorio.**—Crisis de disnea intensa, con roncus y sibilancias que ceden con esteroides y reaparecen al retirar éstos (primer síntoma).
- c) **Sistema nervioso.**—Parestesias. Disminución de fuerza con atrofia muscular e hiporreflexia en miembros inferiores que aparecen seis meses antes de ingresar.
- d) **Lesiones cutáneas.**—NO.
- e) **Aparato digestivo.**—Hepatomegalia de 4-5 cm.
- f) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales, 130/90.
- g) **Aparato urinario.**—Subjetivamente normal.
- h) **Otros síntomas.**—Marcada repercusión general.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 3.600.000; 74 por 100 Hb; leucocitos, 14.500 (con 17 % de eosinófilos). V. S., 80/110. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 120 mg. por 100. Van Slyke, 18 por 100 (SBC).
Orina: Densidad, 1.012, reacción ácida, 1,5 gr/l. de proteinuria.
Addis: 187.000.000 de hematíes, 14.000.000 de leucocitos y 155.000 cilindros granulosos.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: Proteínas totales de 6,68 gr. por 100, de los que 1,77 son de albúmina, 0,36 de alfa-1, 0,95 de alfa-2, 0,87 de beta y 2,93 de gammaglobulina.
Serología de lúes: Negativa.
- d) **Radiografías.**—Tórax sin alteraciones significativas.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 23.424 (biopsia renal) (F. J. D.)

RESUMEN: La afectación es sobre todo vásculo-glomerular con acusada reacción intersticial. Se ven arteriolas de pequeño calibre y hasta capilares con edema subendotelial y de la capa media, focos de necrosis fibrinoide y trombos, aunque el componente inflamatorio de la pared es escaso. Prácticamente todos los glomérulos están afectados, con lesiones focales necrotizantes y algunos ya totalmente hialinizados. Más llamativa aún es la existencia de numerosos granulomas con su centro necrótico y una periferia con histiocitos en empalizada que se mezclan con leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos y eosinófilos); en las áreas más afectas los tubos están atróficos y con fenómenos degenerativos acusados.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata con 20 mg. diarios de prednisona y mejoran los síntomas respiratorios, pero la cifra de urea se eleva a 215 mg. por 100, por lo que se disminuyen los esteroides a 10 mg. diarios de prednisona.

Es dado de alta con dicha medicación en situación clínica aceptable.

Falleció en su domicilio diez meses después.

C A S O C - S - 2

M. D. G.—Sexo: Hembra. Edad: 21 años. Ingreso: Febrero 1969.

Comienzo de los síntomas: Un año antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Flebre.**—NO.
- b) **Aparato respiratorio.**—Crisis de disnea intensa con auscultación de roncus y sibilancias durante las mismas. De aparición brusca cada 2-3 semanas y con una duración aproximada de 24 horas (primer síntoma).
- c) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: Cefaleas intensas.
 - 2. Periférico: Parestesias con hipoestesia global en piernas. Atrofias musculares con paresia flácida de extremidades inferiores.
- d) **Lesiones cutáneas.**—Prurito intenso.
Púrpura y lesiones penfigoides hemorrágicas (figs. 30 y 31).
- e) **Aparato digestivo.**—Dolores difusos de tipo cólico.
Tendencia diarreica.
- f) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 120/70
- g) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- h) **Otros síntomas.**—Marcada repercusión general.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, de 3.500.000 a 4.500.000; Hb, de 70 a 88 por 100; leucocitos, de 8.200 a 30.350 (con 7 % a 54 % de eosinófilos). V. S., 20/60 a 60/95. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 25 mg. por 100; Van Slyke, 90 por 100 (S. B. C.).
Orina: 1.019 de densidad, reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 7,02 gr. por 100 de proteínas totales; 3,15 de albúmina; 0,42 de alfa-1; 0,88 de alfa-2; 1,12 de beta y 1,45 de gammaglobulina.
E. C. G.: Isquemia subepicárdica difusa.
E. E. G.: Normal. Mantoux (—). G. O. T. 32 U. G. P. T. 28 U. Pruebas alérgicas a polvo de casa y lana, negativas.
- d) **Radiografías.**—Tórax: NORMAL.

3. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata con altas dosis de esteroides (60-80 mg. diarios de 6-metil-prednisolona), pero sin éxito alguno, manteniéndose la enferma en mala situación, empeorando luego poco a poco y falleciendo en en el curso de dos meses.

4. ANATOMIA PATOLOGICA:

Autopsia núm. 69 N 53 (F. J. D.).

En la biopsia renal previa destacaba la existencia de un granuloma intersticial constituido por eosinófilos, histocitos y algunas plasmáticas, localizado junto a un vaso, pero sin afectarle y en el 10 por 100 de los glomérulos se observaba una típica lesión de choque, con semilunas conjuntivas y anulación de los capilares, existiendo también depósitos de eosinófilos.

En la autopsia, necrosis fibrinoide en distinto estadio evolutivo en las arterias renales; en algunas de ellas, además, granulomas inflamatorios de eosinófilos, linfocitos, células plasmáticas e histiocitos y endarteritis trombótica. Muchos glomérulos muestran necrosis fibrinoide capilar y depósito de material eosinófilo (figs. 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 y 40).

En pulmón, lesiones vasculares difusas con necrosis fibrinoide e infiltrado inflamatorio (fig. 32). Lo mismo ocurre en los vasos de los folículos malpighianos del bazo.

En los vasos del corazón, necrosis fibrinoide de la pared vascular con granulomas peri y extra-vasculares. También hay afectación similar en el intestino.

En la piel, ampolla en el límite dermo-epidérmico con hematíes y algunos eosinófilos; algún vaso presenta depósitos fibrinoides.

Diagnóstico anatomopatológico: Enfermedad de Churg-Strauss.

CASO C-S-3

L. F. S.—**Sexo:** Varón. **Edad:** 63 años. **Ingreso:** 18-IV-64.

Comienzo de los síntomas: Cuatro meses antes del ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—NO.
- b) **Aparato respiratorio.**—Antecedentes de catarrros frecuentes y de fumador. Roncus y sibilancias a la exploración torácica con discreta disnea.
- c) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: NORMAL.
 - 2. Periférico: Atrofias y pérdida de fuerza en las cuatro extremidades (primer síntoma). Hiporreflexia patelar y arreflexia aquilea bilaterales. Anestesia global en ambas piernas.
- d) **Lesiones cutáneas.**—NO.
- e) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- f) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 115/65.
- g) **Aparato urinario.**—Subjetivamente normal.
- h) **Otros síntomas.**—NO.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma:** Hematíes, 4.500.000; Hb 90 por 100; leucocitos, 13.500 (con 30 % de eosinófilos). V. de S., 64/100. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 30 mg. por 100; Van Slyke, 63,5 por 100 (S. B. C.). Orina: Densidad, 1.020; reacción ácida, ligeros indicios de proteínas, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Médula ósea: Intensa eosinofilia. Espectro proteico: Proteínas totales, 5,8 gr. por 100; albúmina, 2,2; alfa-1, 0,50; alfa-2, 0,90; beta, 0,90; gammaglobulina, 1,30. Test de Rosse, látex, fenómeno L. E. y parásitos en heces, negativos. Porfirinas normales. E. M. G.: Afectación neurógena periférica.
- d) **Radiografías.**—Tórax: Imágenes de engrosamiento pleural apical bilateral. Gastro-duodenal: Divertículo duodenal.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 24.109 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: Existe una afectación difusa de los glomérulos, aunque en grado variable, ya que mientras algunos se encuentran bastante bien irrigados y con alteraciones discretas, otros muestran un componente proliferativo muy acusado, acompañado de fenómenos de membranosis, por todo lo cual sus ovillos ocupan todo espacio capsular. En ocasiones se puede ver proliferación en forma de semiluna, con atrofia consiguiente del ovillo. También se ve algún glomérulo totalmente necrótico rodeado por un granuloma inflamatorio inespecífico formado por eosinófilos, células redondas y fibroblastos. El intersticio está reforzado alrededor de los glomérulos más afectados y de las arterias, algunas de las cuales muestran signos de elastosis con fenómenos de endarteritis.

Se trata de una glomerulo-nefropatía encuadrable en la enfermedad de Churg-Strauss.
Núm. 24.052 (biopsia de músculo) (F. J. D.).

Lo más destacable es que la mayoría de las fibras musculares están atroficas, con pérdida de su estriación transversal y con proliferación de núcleos tanto en la periferia como centrales.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata con 6-metil-prednisolona (dosis inicial de 60 mg/día y rehabilitación. Con ello mejora notablemente y recupera parcialmente su función motora en extremidades inferiores.

Seis meses después está clínicamente bastante bien con 1-2 por 100 de eosinófilos en la fórmula leucocitaria.

No hay noticias de su evolución posterior.

CASO C-S-4

V. A. V.—Sexo: Hembra. Edad: 38 años. Ingreso: 4-XI-72.

Comienzo de los síntomas: Seis años antes del ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 39°; diez meses antes del ingreso.
- b) **Aparato respiratorio.**—Rinitis y episodios de disnea paroxística con roncus y sibilancias a la auscultación (primer síntoma).
- c) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: NORMAL.
 - 2. Periférico: Pérdida de fuerza en piernas con arreflexia rotuliana y aquilea bilaterales. Hipoestesia global en extremidades inferiores.
- d) **Lesiones cutáneas.**—NO.
- e) **Aparato digestivo.**—Dolores abdominales episódicos.
- f) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 130/80.
- g) **Aparato urinario.**—Molestias en trayecto ureteral izquierdo de carácter sordo y continuo.
- h) **Otros síntomas.**—NO.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes: 5.000.000; Hb 100 por 100; leucocitos, 31.800 (con 41 % de eosinófilos). V. de S., 35/70. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 31 mg. por 100.
Orina: 1.018 de densidad, reacción neutra; microhematuria, leucocituria y cilindros hialino-granulosos en el sedimento.
- c) **Otros análisis.**—Citología del esputo con 60 por 100 de eosinófilos.
Espectro proteico: 6,93 gr. por 100 de proteínas totales, con 3,25 de albúmina; 0,37 de alfa-1; 0,97 de alfa-2; 1,08 de beta y 1,25 de gammaglobulina.
E. M. G.: Afección neurógena periférica.
E. C. G.: Imagen de QS en V₁, V₂ y V₃ y alteraciones en el St y onda T en precordiales izquierdas.
Fenómeno LE: Test de Rosse y AgAu, negativos.
- d) **Radlografías.**—Tórax y estómago normales.
Pielografía descendente: Hidronefrosis izquierda por obstrucción ureteral en tercio inferior del mismo.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 73 B 365 (zona de uréter izquierdo) (F. J. D.).

RESUMEN: El uréter muestra una mucosa revestida por endotelio que en algunas zonas aparece erosionado.

La capa muscular aparece muy distorsionada con numerosas áreas de fibrosis y con abundantes acúmulos inflamatorios de elementos linfohistiocitarios con formación de nódulos epitelioides que contienen en su seno elementos celulares de cuerpo extraño y de Langhans y abundantes eosinófilos. En otras zonas los elementos inflamatorios se disponen en regueros que distorsionan los haces musculares y en las porciones más superiores en relación con la luz se evidencian abundantes depósitos cálcicos.

El fragmento renal muestra una arquitectura general conservada no evidenciándose a ningún nivel alteraciones tubulo-intersticiales ni vasculares. Los glomérulos conservan su morfología con luces capi-

lares del ovillo bien patentes sin fenómenos de fibrosis mesangial ni depósitos.

No se han evidenciado depósitos fluorescentes a ningún nivel.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata con esteroides y mejora el trastorno neurológico quedando únicamente crisis ocasionales de disnea.

CASO C-S-5

G. G. R.—Sexo: Varón. Edad: 29 años. Ingreso: 1-II-73

Comienzo de los síntomas: Ocho meses antes del ingreso

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, de 38°.
- b) **Aparato respiratorio.**—Rinorrea desde su infancia.
Disnea con tos, expectoración hemoptoica y condensaciones pulmonares (primer síntoma) que cedió posteriormente.
- c) **Sistema nervioso:**
 - 1. Central: NORMAL.
 - 2. Periférico: Atrofia en las cuatro extremidades con pérdida de fuerza e hiporreflexia izquierda. Hipoestesia en trayectos cubitales, mediano derecho, radial y peroneo izquierdo y mediano y tibial anterior derechos. Nervios cubitales y peroneos palpables.
- d) **Lesiones cutáneas.**—Máculas violáceas en piernas que en ocasiones se ulceran.
- e) **Aparato digestivo.**—Dolor epigástrico, vómitos alimenticios y diarrea.
Hepatomegalia de 3,5 cm.
- f) **Aparato cardiovascular.**—Palpitaciones. Tensiones arteriales de 140/80.
- g) **Aparato urinario.**—Polaquiuria.
- h) **Otros síntomas.**—Repercusión general acusada.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.400.000; Hb, 85 por 100; leucocitos, 8.000 (con 3 a 6 eosinófilos %). V. de S., 74/106. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 29 mg. por 100; Ccr, 126 ml/min.
Orina: Densidad, 1.024; reacción ácida, 0,4 gr/l. de proteínas; leucocituria, microhematuria y cilindros hialino-granulosos.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 8 gr. por 100 de proteínas totales; 3,30 de albúmina, 0,35 de alfa-1, 0,65 de alfa-2, 0,47 de beta y 2,73 de gammaglobulina.
AgAu, fenómeno L. E. y serología de lúes, negativos.
- d) **Radiografías.**—Tórax y gastroduodenal normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 73 B 558 (biopsia de piel) (F. J. D.).

RESUMEN: En todo el espesor de la dermis e hipodermis superficial existe un infiltrado inflamatorio de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y sobre todo eosinófilos que siguen el trayecto de los vasos de pequeño calibre, englobándolos, desestructurando su pared y llegando casi a obliterar la luz. No se ven depósitos fibrinoides; las fibras elásticas aparecen, sin embargo, con frecuencia fragmentadas e incluso desaparecidas.

El resto de la dermis e hipodermis también está invadido por el mismo infiltrado, aunque de menor intensidad.

Se trata de una arteriocapilaritis eosinófila con infiltrado tisular difuso, encuadrable en una enfermedad de Churg-Strauss (figs. 43 y 44).

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se inicia el tratamiento con 40 mg/día de 6-metil-prednisolona, con lo que se obtiene una intensa mejoría recuperando la función motora en miembros, desapareciendo las lesiones cutáneas y no habiendo vuelto a presentar síntomas respiratorios en las diversas revisiones realizadas, a pesar de haber retirado la medicación a primeros de 1974.

CASO C-S-6

R. G. P.—Sexo: Varón. Edad: 38 años. Ingreso: 6-VI-73.

Comienzo de los síntomas: Un año y medio antes del ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí; un brote de 39° durante una semana.
 - b) **Aparato respiratorio.**—Sí (primer síntoma); episodios de disnea paroxística y luego hemoptisis discreta. Roncus y sibilancias en la auscultación.
 - c) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
 - d) **Lesiones cutáneas.**—Erupción eritemato-papulosa generalizada con púrpura.
 - e) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
 - f) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 120/75.
 - g) **Aparato urinario.**—Hematuria en el último mes.
 - h) **Otros síntomas.**—Poliartralgias con artritis generalizada. Marcada repercusión general.
- NOTA.**—Sensibilización previa a la penicilina.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—4.600.000 hematíes, 93 por 100 Hb; leucocitos, 19.000 (con 13 eosinófilos %). V. de S., 34/58. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 31 mg. por 100.
Orina: Densidad, 1.020, reacción ácida; 1 gr/l. de proteinuria.
Addis: 1.300.000 hematíes; 89.000.000 de leucocitos; 520.000 cilindros hialino-granulosos.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 6,60 gr. por 100 de proteínas totales, con 3,47 de albúmina, 0,47 de alfa-1, 0,92 de alfa-2, 0,96 de beta y 1,18 de gammaglobulina.
Citología de esputos: 90 por 100 de eosinófilos.
- d) **Radiografías.**—Tórax: Infiltrados pulmonares bilaterales en ambas bases.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 73 B 3.626 (biopsia de piel) (fig. 45) (F. J. D.).

RESUMEN: En algunos capilares existen pequeños y recortados infiltrados inflamatorios linfocitarios y de eosinófilos; no se han visto fenómenos de necrosis fibrinoide en las arteriolas. Con técnicas de inmunofluorescencia se han observado depósitos de suero anti-IgM en las arteriolas. En la dermis superficial existen corpúsculos redondeados que fijan los sueros anti-IgG, IgM e IgA.

Biopsia renal.

RESUMEN: A nivel glomerular existe una afectación focal con proliferación celular de leucocitos neutrófilos y algunos eosinófilos. Lo más llamativo es la infiltración difusa de eosinófilos en el intersticio renal y en las arteriolas que, además, muestran signos de necrosis fibrinoide.

Por tanto se trata de una enfermedad de Churg-Strauss.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata con esteroides (60 mg. diarios de 6-metil-prednisolona) que se van retirando paulatinamente.

A los dieciocho meses del comienzo de su cuadro, con 8 mg. de 6-metil-prednisolona, están asintomático.

CASO C-S-7

J. G. R.—Sexo: Varón. Edad: 36 años. Ingreso: 12-III-74.

Comienzo de los síntomas: Cinco meses antes del ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 39° en picos.
- b) **Aparato respiratorio.**—Antecedentes de catarros habituales descendentes. Luego disnea intensa, con roncus y sibilancias que se mantienen con sólo esporádicas mejorías (primer síntoma).
- c) **Sistema nervioso.**—Hipoestesia en manos.
Atrofia y pérdida de fuerza en ambas extremidades superiores.
- d) **Lesiones cutáneas.**—Lesiones eritemato-purpúricas en miembros inferiores.
- e) **Aparato digestivo.**—Dolores abdominales ocasionales.
- f) **Aparato cardiovascular.**—NORMAL. Tensiones arteriales de 140/90.
- g) **Aparato urinario.**—Subjetivamente normal.
- h) **Otros síntomas.**—NO.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—4.500.000 hematíes; 96,6 gr. por 100 Hb; leucocitos, 34.400 (61 % de eosinófilos). V. de S., 34/76. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 45 mg. por 100.
Orina: 1.023 densidad, reacción ácida, indicios de proteínas, microhematuria y leucocituria.
- c) **Otros síntomas.**—Espectro proteico: 7,68 gr por 100 de proteínas totales; 3,5 de albúmina, 0,67 de alfa-1, 0,85 de alfa-2, 0,83 de beta y 1,81 de gammaglobulina.
Inmunoelectroforesis: Aumento difuso de IgG.
E. M. G.: Afectación neurógena periférica.
- d) **Radlografías.**—Tórax: Infiltrados pulmonares, en bases.
Gastroduodenal y colecistografía oral, normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 74 B 1.931 (biopsia renal) (F. J. D.). (figs. 41 y 42).

RESUMEN: Se observan lesiones focales en algún glomérulo con anulación de luces y proliferación de células y de matriz mesangial que llega a afectar a medio glomérulo con sinequia capsular y aposición de un pequeño trombo eosinófilo-hialino. Con la técnica de MASSON se encuentran áreas de fibrosis intersticial generalmente con asociación de túbulos atróficos. Los vasos son normales. Se observan depósitos de IgM en una arteriola de manera focal y subendotelial.

Núm. 74 B 1.497 (biopsia de piel) (F. J. D.).

RESUMEN: Las lesiones más intensas están localizadas en la dermis y se trata de una afectación inflamatoria de los vasos, principalmente capilares. Aparecen rodeados por una celularidad linfocitaria con abundantes eosinófilos y neutrófilos (fig. 46). Las paredes vasculares quedan, pues, con su estructura borrada y algunos exhiben engrosamiento de las membranas basales que, junto con los trombos, son P. A. S. positivos. Es muy llamativa la intensa anisocariosis de los elementos inflamatorios que inducen la aparición de abundante "polvo nuclear".

Con suero anti-fibrinógeno se observa fluorescencia positiva en forma difusa y vascular y con suero

anti-IgA existe discreta positividad en la cara interna de un vaso. Con el resto de los inmuno-sueros ha sido negativa.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Con 80 mg/día de 6-metil-prednisolona desaparecen rápidamente los infiltrados pulmonares y la sintomatología respiratoria, cutánea y neurológica; se baja luego progresivamente la dosis y a los seis meses sigue asintomático con 8 mg. en días alternos.

C) GRANULOMATOSIS DE WEGENER

CASO W-1

M. F. M.—Sexo: Varón. Edad: 25 años. Ingreso: 20-II-57.

Comienzo de los síntomas: Un mes antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—NO.
- b) **Síntomas muco-cutáneos.**—Lesiones eritomatosas y papulosas en mejilla izquierda y en ambos pabellones auriculares (primer síntoma).
Inflamación de zona lateral izquierda del cuello, con infiltración subcutánea, dura y dolorosa.
En manos, síndrome de Raynaud y lesiones eritemato-ulcerosas.
- c) **Aparato respiratorio.**—NORMAL.
- d) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- e) **Otros signos y síntomas.**—NO. Tensiones arteriales normales (120/70).

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma:** Hematíes, 5.000.000; Hb 103 por 100; leucocitos, 5.500. (Fórmula: 69 S, 10 C, 1 E, 3 M, 17 L.) V. S., 44/70.
- b) **Función renal.**—Urea: 41 mg. por 100.
Orina: 1.021 de densidad; reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 6,6 gr. por 100 de proteínas totales, 2,90 de albúmina, 0,73 de alfa, 1,35 de beta y 1,62 de gammaglobulina.
- d) **Radlografías.**—Tórax: NORMAL.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 9.962 (biopsia de lesión de la cara y borde de la mano) (F. J. D.).

En los cortes estudiados se ve una inflamación profunda de tipo nodular, de preferencia perivascular y periglandular compuesta por células redondas pequeñas linfocitarias. Además, centrados por los vasos existen granulomas más o menos epitelioides. Las paredes de los vasos son gruesas, infiltradas por leucocitos polimorfonucleares y células redondas y ocasionalmente muestran signos de necrosis fibrinoide, lo que también se aprecia en los nódulos más profundos (figs. 55 y 56).

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata con cortisona y vasodilatadores, con lo que mejoran sus lesiones cutáneas y disminuye notablemente la inflamación de la cara y cuello.

No hay noticias de su evolución posterior.

CASO W-2

J. C. G.—Sexo: Varón. Edad: 25 años. Ingreso: 28-X-63.

Comienzo de los síntomas: Tres años antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, de 38,5-39°, en brotes.
- b) **Síntomas muco-cutáneos.**—Ulceraciones necróticas en mucosa oral (dos meses antes de ingresar).
- c) **Aparato respiratorio:**
 - 1. Vías altas: Sinusitis purulenta y sanguinolenta (primer síntoma).
 - 2. Vías bajas: Expectoración hemoptoica un mes antes de ingresar).
- d) **Aparato urinario.**—Edemas en piernas.
Orinas hemáticas.
(Dos semanas antes de ingresar).
- e) **Otros signos y síntomas.**—Hepatomegalia de 4 cm.
Esplenomegalia de 1,5 cm.
Tensiones arteriales normales (150/90).
Acusada repercusión general.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hemáties, 2.800.000; Hb 54 por 100; leucocitos, 20.000. (Fórmula: 76 S, 7 C, 5 E, 2 M, 10 L.) V. S., 128/136.
- b) **Función renal.**—Urea: 150-200 mg. por 100; Ccr 40 ml/min.
Orina: Densidad, 1.010; 0,5 gr/l. de proteinuria; hematuria, leucocituria y cilindros granulosos en el sedimento.
Siembra de orina: Positiva (E. coli).
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 4,20 gr. por 100 de proteínas totales; 1,80 de albúmina, 0,22 de alfa-1, 0,64 de alfa-2, 0,75 de beta y 0,79 de gammaglobulina.
- d) **Radiografías.**—Tórax: Infiltrados bilaterales abundantes.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 22.140 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: Existe una anulación casi total de los glomérulos, algunos tubos están atróficos y otros dilatados. Existe una proliferación conjuntiva intersticial acentuada que por zonas presenta infiltrados linfo-plasmocitarios, con algunos leucocitos polimorfonucleares, aunque sin llegar a formar auténticos granulomas. Las arterias son hiperplásicas, de paredes edematosas, aspecto serpenteado y con pequeños focos de necrosis fibrinoide. Además, en los glomérulos que quedan permeables aparecen lesiones necrotizantes parciales dentro del ovillo, que en algunos llega a extenderse difusamente por todo él y termina por conjuntivarse. Estos grados tan variables de afectación indican que la evolución se ha hecho en brotes. Se trata, pues, de una angeitis necrosante que puede encuadrarse dentro de la enfermedad de Wegener.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Por la mala situación clínica del enfermo es trasladado a su domicilio, donde fallece.

CASO W-3

C. A. A.—Sexo: Hembra. Edad: 30 años. Ingreso: 24-III-70.

Comienzo de los síntomas: Un mes antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí; 39,5° C.
- b) **Síntomas muco-cutáneos.**—Faringitis, aftas y sufusiones hemorrágicas en boca (primer síntoma).
Epistaxis.
Lesiones papuloso-hemorrágicas en cara y tórax.
- c) **Aparato respiratorio.**—Expectoración hemoptoica. Estertores húmedos en pulmón izquierdo.
- d) **Aparato urinario.**—Hematuria durante unos días y luego oliguria intensa y progresiva que evoluciona a oligo-anuria (60-70 c. c./día).
- e) **Otros signos y síntomas.**—Taquicardia de 110-120 p. m. Tensiones arteriales de 150/90.
Hepatomegalia de 5 cm.
Hiporreflexia rotuliana y aquilea bilateral.
Repercusión general marcada.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hemáties, 2.200.000; Hb 7,1 gr. por 100; leucocitos, 20.000. (Fórmula: 67 S, 7 C, 2 M, 24 L.) V. S., 100/144. Plaquetas, 142.000.
- b) **Función renal.**—Urea: 246 mg. por 100. Ccr 17 ml/min.
Orina: Densidad, de 1.007 a 1.012; proteinuria de 1,5 a 4 gr/l., microhematuria (80 por campo) y 4 leucocitos por campo en el sedimento.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: Proteínas totales, 7,40 gr. por 100; albúmina, 2,82; alfa-1, 0,56; alfa-2, 1,32; beta, 0,88; gammaglobulina, 1,82.
Ionograma: Na, 146; K, 5,8; R. A., 15 mEq/l.
Fenómeno L. E.: Negativo.
Cultivo de esputo: Proteus, Klebsiella pneumoniae.
E. M. G.—Afectación neurógena periférica.
- d) **Radlografías.**—Varias de tórax: Condensaciones en ambas bases y campo medio (figs. 47 y 48).
Derrame pleural izquierdo.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núms. 11.724 y 11.622 (biopsias renales) (Hospital Clínico).

RESUMEN: Ya a pequeños aumentos se aprecia la existencia de formaciones nodulares que en ocasiones aparecen centradas por glomérulos o restos glomerulares mientras que en otros no hay vestigio glomerular.

Los granulomas contienen neutrófilos, linfocitos a veces eosinófilos y macrófagos y en el centro un foco central de necrosis fibrinoide. El intersticio está dilatado, infiltrado y esclerosado y en los vasos hay moderada proliferación sobre todo a nivel de la íntima, sin depósitos fibrinoides. Los tubos están colapsados o rellenos de material P. A. S. positivo y con la luz polarizada se aprecia birrefringencia en la luz tubular y en el centro de los mamelones (figs. 49, 50, 51, 52 y 53).

Núm. 7.953 (biopsia de piel de labio) (Laboratorio de Histopatología del Prof. Gay Prieto).

RESUMEN: Existen una afectación vascular difusa con infiltración celular de polinucleares y células

redondas, y depósitos de material fibrinoide en su pared.

El conjunto es el de una angitis necrotizante con granulomas extravasculares, correspondiendo, por tanto, a una enfermedad de Wegener.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se inició el tratamiento con diálisis peritoneales, altas dosis de esteroides (80-100 mg. diarios de 6-metil-prednisolona) antibióticos para la infección respiratoria y una transfusión de 500 c. c. de sangre total. Mejoró su situación general, desapareciendo las hemoptisis y normalizándose la radiografía de tórax, pero continuó en oligoanuria, por lo que siguió con diálisis peritoneales. El 2-IX-70 fue dada de alta con 8 mg. diarios de 6-metil-prednisolona y diálisis peritoneal periódica (2 veces por semana), siendo la cifra de urea de 34 mg. por 100, la de creatinina en sangre de 6,4 mg. por 100 y el ionograma estrictamente normal.

Diez días después reingresa con un cuadro de ictericia (8,02 mg. por 100 de bilirrubina total, con 5,79 de fracción directa), siendo las cifras de G. O. T. de 975 U. y de G. P. T. de 415 y la de fosfatasa alcalina de 7,72 U. Bodansky. La determinación de AgAu fue positiva. Con reposo, dieta y aumento de la dosis de esteroides, además de continuar con diálisis peritoneales, mejoró su cuadro.

A finales de noviembre la cifra de coemia total era de 1 mg. por 100, la de G. O. T. de 123 U. y la de G. P. T. de 160 U.

Aparece una lesión ulcerosa en labio inferior cuya biopsia se describe en el apartado anterior.

Se inicia un cuadro febril intenso que no cede con antibióticos y fallece el 6-XII-70 por candidiasis generalizada.

En la autopsia, aparte de las lesiones vistas en las biopsias previas, pudo comprobarse la existencia a nivel pulmonar de zonas en las que el patrón alveolar aparecía sustituido por una trama fibrosa con abundantes depósitos de sales cálcicas y en otras áreas, junto con el material fibroso y cálcico se observaron células inflamatorias y macrófagos. Estas alteraciones se interpretan como granulomas necrotizantes en fase reparativa (figs. de 49 a 54).

D) PURPURA DE SCHONLEIN-HENOCH

CASO S-H-1

J. O. M.—Sexo: Varón. Edad: 5 años. Ingreso: 6-XII-1965.

Comienzo de los síntomas: Tres semanas antes.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Flebre.**—NO.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Exantema purpuriforme en miembros inferiores (primer síntoma).
- c) **Aparato digestivo.**—Dolores difusos abdominales. Deposiciones de color negruzco.
- d) **Aparato urinario.**—Inicialmente normal.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Faringe enrojecida. Tensiones arteriales de 95/65.
- f) **Causa desencadenante.**—Faringitis aguda.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 3.880.000; Hb, 78 por 100; leucocitos, 8.600. (Fórmula: 75 S, 3 C, 1 E, 2 M, 19 L.) V. de S., 28/60. Plaquetas normales. Tiempo de hemorragia, 1 minuto. Tiempo de coagulación, 5 minutos. Tiempo de protrombina, 76 por 100.
- b) **Función renal.**—Urea: 26 mg. por 100.
Orina: 1.020 de densidad, reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—ASLO: 625 U. Todd.
Test de Coombs: Negativo.
- d) **Radiografías.**—Tórax: NORMAL. Pielografías normales.

3. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata con penicilina-estreptomicina, prednisona (20 mg/día) y vitamina C. Pero una semana después sigue con brotes de lesiones cutáneas y comienza con edemas en párpados y tobillos, y oliguria. La cifra de urea en sangre sigue normal (26 mg. %), pero en orina aparece proteinuria (0,60 gr/l), microhematuria y cilindros hialino-granulosos (1 × 20 campos). Tiene un espectro proteico con 7,44 gr. por 100 de proteínas totales, de los que 3,69 son de albúmina, 0,28 de alfa-1, 1,12 de alfa-2, 1,49 de beta y 0,86 de gammaglobulina. Se practica biopsia renal (ver más abajo) y se continúa tratamiento con 40 mg. diarios de prednisona, con lo que mejora rápidamente desapareciendo los edemas y las lesiones cutáneas y aumentando el volumen de la diuresis. No obstante en julio de 1966 se comprobó en un recuento de Addis la existencia de 104.000.000 de hematíes, 5.000.000 de leucocitos, 25.000 cilindros hialinos, 2.500 hialino-granulosos y 125.000 granulosos, en doce horas, aunque la proteinuria había descendido a 0,2 gr/l. y la densidad era de 1.020.

Se redujo paulatinamente la dosis de prednisona y en diciembre de 1966 continuaba asintomático, con 94 por 100 de Hb, 7.600 leucocitos, con fórmula normal; V. de S., de 4/16. Urea de 20 mg. por 100 y recuento de Addis con sólo 17.000.000 de hematíes, siendo el resto normal, por lo que se suspendió la medicación.

No ha vuelto a tener más brotes.

4. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 28.965 (biopsia renal) (F. J. D.).

La afectación fundamental radica en los glomérulos observados, en los que junto a fenómenos de proliferación celular hay otros con discreta membranosis y en algunos, zonas de lesiones focales con

sinequias a la cápsula de Bowmann que, sin embargo, está bien conservada. En el interior de algunos tubos existen cilindros hemáticos y en los vasos no hay alteraciones (fig. 59).

Se trata de una glomerulonefritis focal encuadrable dentro de la nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch.

CASO S-H-2

J. D. V.—Sexo: Varón. Edad: 12 años. Ingreso: 11-VI-71.

Comienzo de los síntomas: Un año antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, 38-38,5° en brotes.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Máculas violáceas en miembros inferiores, que le duraron dos semanas (dos meses antes de su ingreso).
- c) **Aparato digestivo.**—Brotes de dolores abdominales difusos.
- d) **Aparato urinario.**—Episodios de hematuria desde un año antes de su ingreso (primer síntoma).
- e) **Otros signos y síntomas.**—NO. Tensiones arteriales de 110/60.
- f) **Causa desencadenante.**—Faringoamigdalitis de repetición.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—4.080.000 hematíes; Hb, 84 por 100; leucocitos, 8.700; 66 S, 4 C, 5 M, 1 B, 24 L; V. de S., 16/40. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 20 mg. por 100; Crs, 0,67 mg. por 100.
Ccr, 77 ml/min.
Orina (Addis): 1.023 D, reacción ácida, proteinuria de 0,5 gr/l.; leucocitos, 55.000 por c. c.; hematíes, 864.000 por c. c.; cilindros hialinos, 110 por c. c.; cilindros hialino-granulosos, 250 por c. c. Siembra de orina negativa.
- c) **Otros análisis.**—ASLO: 625 U. Todd.
Espectro proteico con 7,41 gr. por 100 de proteínas totales, de los que 4,18 son de albúmina; 0,19 de alfa-1; 0,95 de alfa-2; 0,95 de beta y 1,14 de gammaglobulina.
- d) **Radiografías.**—Tórax, simple de abdomen y pielografías normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 71 B 4.035 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: De los 28 glomérulos que se aprecian ninguno está totalmente esclerosado y la mitad aproximadamente están indemnes. La alteración fundamental consiste en una proliferación celular local, de predominio endotelial, así como una ligera membranosis; en algunos glomérulos las lesiones están más avanzadas, en fase de esclerosis localizada, con sinequias de la cápsula de Bowman (figs. 60 y 65). Moderado refuerzo del mesangio. Con inmunofluorescencia hay depósitos multifocales y discontinuos de IgA, IgG y C'3, siendo muy discreto el depósito de fibrinógeno. Las restantes estructuras son normales.

Se trata de una glomerulonefritis focal multilocal, como la que se observa en la púrpura de Schönlein-Hemoch.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata con penicilina benzatina 1.200.000 U. I. cada 15 días; 6-metil-prednisolona 16 mg/día y vitamina C.

Dos meses después estaba asintomático, salvo una moderada facies cushingoide, por lo que se suspendieron los esteroides. Desde entonces ha estado bien y en diversas revisiones (la última en 1974) sólo se ha objetivado una discreta proteinuria inferior a 0,3 gr/l. y ligera microhematuria y leucocitaria.

CASO S-H-3

A. A. F.—**Sexo:** Varón. **Edad:** 12 años. **Ingreso:** 6-IX-68.

Comienzo de los síntomas: A los cuatro años tuvo un brote purpúrico con fiebre y artralgias que cedió en 10 días por completo y no se repitió hasta diciembre de 1967, habiendo presentado varios brotes hasta su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, de 38,5 a 39°.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Ausentes en el momento de su ingreso.
- c) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- d) **Aparato urinario.**—Orinas hematóricas.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Artralgias difusas en casi todos los brotes. Tensiones arteriales de 120/70.
- f) **Causa desencadenante.**—Amigdalitis.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.240.000; Hb 85 por 100; leucocitos, 6.400. (Fórmula: 5 S, 7 C, 1 E, 3 M, 34 L.) V. de S., 20/40.
- b) **Función renal.**—Urea: 25 mg. por 100; Ccr 113 ml/min.
Orina: Densidad, 1.025; reacción ácida, microhematuria y leucocituria, cilindros hialinos y hialino-granulosos.
- c) **Otros análisis.**—ASLO, 500 U. Todd.
Espectro proteico: Proteínas totales, 7,57 gr. por 100; 3,40 de albúmina, 0,20 de alfa-1, 0,60 de alfa-2, 1,02 de beta y 1,35 de gammaglobulina.
Inmunoelectroforesis: Aumento difuso de IgA, sin caracteres de paraproteína.
- d) **Radiografías.**—Tórax normal.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 70 B 1.325 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: Aproximadamente la mitad de los glomérulos están indemnes y los restantes presentan sólo algunas asas capilares afectas que, siendo aún permeables, tienen una discreta proliferación endotelial membranosa. Las más afectas muestran algunas sinequias con la cápsula de Bowmann, observándose a ese nivel discreta hipertrofia de las células parietales de la cápsula. En el intersticio existen infiltrados inflamatorios escasos y fibrosis periglomerular zonal. No se aprecian alteraciones en los túbulos ni en los vasos (fig. 62).

Se trata de una glomerulonefritis focal compatible con la que se observa en el Schönlein-Henoch.

Núm. 72 B 4.218 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: Todos los glomérulos muestran de forma más o menos intensa un refuerzo de la matriz mesangial, junto a un moderado aumento de la celularidad, también mesangial (figs. 63 y 64). Cuatro de ellos presentan lesiones segmentarias localizadas en uno o dos de sus lóbulos con borramiento de la luz capilar, aumento de la celularidad, a veces restos nucleares y sinequias con la parietal de la cápsula de Bowmann (fig. 65), que en una sola ocasión, a ese nivel, muestra proliferación de sus células epiteliales. Con el P. A. S. se comprueba el reforzamiento mesangial y unos capilares de luz muchas veces dilatada. Por inmunofluorescencia hay fijación mesangial y en el ovillo de IgA, IgG, IgM y C'3,

siendo menos marcado el depósito de fibrinógeno (fig. 64).

Se trata de una glomerulonefritis mesangial difusa con lesiones focales segmentarias en una púrpura de Schönlein-Henoch.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Inicialmente, se trató con 12-24 mg/día de 6-metil-prednisolona y penicilina benzatina cada 20 días. Mejoró notablemente y se fueron reduciendo los esteroides hasta suprimirlos.

Analíticamente continuó desde entonces con microhematuria y cilindruria, por lo que se practicó la nueva biopsia de 1972 (comentada en el apartado anterior).

En la revisión practicada en 1974 sólo tiene 0,20 gr/l. de proteinuria, siendo el resto de los análisis estrictamente normales.

CASO S-H-4

R. B. L.—Sexo: Hembra. Edad: 5 años. Ingreso: 17-IX-71.

Comienzo de los síntomas: Seis meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—NO.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Dos brotes de púrpura petequial en región abdominal y extremidades inferiores que cedieron en unos días.
- c) **Aparato digestivo.**—Dolor abdominal difuso (primer síntoma).
Melena discreta, coincidiendo con el segundo brote cutáneo.
- d) **Síntomas urinarios.**—Orinas oscuras, tres meses antes de su ingreso.
- e) **Otros signos y síntomas.**—NO. Tensiones arteriales de 95/60.
- f) **Causa desencadenante.**—Faringo-amigdalitis.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematies, 4.670.000; Hb 90 por 100; leucocitos, 7.100. (Fórmula: 64 S, 3 C, 1 E, 5 M, 27 L.) V. de S., 6/12. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Ccr, 23,5 ml/min. Crs, 107 mg. por 100. (Volumen minuto, 0,31 ml/min.)
Orina: Densidad, 1.025; reacción ácida, proteinuria de 0,6 gr/l.
Addis: Leucocitos, 1.170.000 V. t.
Hematies: 5.265.000 v. t. Cilindros hialinos: 97.500 v. t. y cilindros hialino-granulosos, 97.500. v. t.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 6,11 gr. por 100 de proteínas totales, con 3,22 de albúmina, 0,27 de alfa-1, 0,54 de alfa-2, 0,45 de alfa-3, 0,72 de beta y 0,91 de gammaglobulina.
- d) **Radiografías.**—Tórax y simple de abdomen, normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 71 B 3.181 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: De los 15 glomérulos que se obtienen en el material biopsico, cuatro son normales y el resto muestra una discretísima proliferación celular difusa que es más manifiesta en cinco de ellos en los que la proliferación se hace focal, formando en una ocasión sinequia con la hoja parietal de la cápsula de Bowmann. Junto al componente mesangial de dicha proliferación existe en su seno un discreto depósito fibrilar P. A. S. positivo, que es también más notorio en los lugares de las lesiones focales. El resto de las estructuras no muestran alteraciones.

Es, pues, una glomerulonefritis focal, encuadrable en el síndrome de Schönlein-Henoch.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Dada de alta con tratamiento a base de rutina, vitamina C y dieta hiposódica.

Revisión de enero 1972.—Tuvo en octubre otro brote purpúrico, con orinas oscuras y con artralgias difusas, coincidiendo con faringo-amigdalitis. La exploración y análisis son similares, con urea de 30 mg. por 100 y Ccr de 33 ml/min.

Se trata con **Dipiridamol** y vitamina C. Desde entonces ha sido revisada en varias ocasiones, relatando tan sólo algún pequeño brote purpúrico con hematuria, coincidiendo con infecciones respiratorias altas. Con tratamiento precoz de las mismas con ampicilina se evitaron nuevos brotes.

En la última revisión de septiembre de 1973 estaba asintomática, con una proteinuria de 0,17 gr/l. y sin alteraciones significativas en el sedimento urinario; siendo, por otra parte, el Ccr de 42 ml/min. con una Crs de 0,72 mg. por 100.

C A S O S - H - 5

J. M. P.—Sexo: Varón. Edad: 3 años. Ingreso: 8-IX-71.

Comienzo de los síntomas: Cinco meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Febrícula.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Púrpura petequiral en piernas que cedió en 8-10 días.
- c) **Aparato digestivo.**—Dolor abdominal moderado, con deposiciones melénicas aisladas, coincidiendo con las lesiones cutáneas.
- d) **Aparato urinario.**—Orinas oscuras, dos semanas después del brote purpúrico.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Poliartalgias con inflamación de tobillos, rodillas, muñecas y codos (primer síntoma).
- f) **Causa desencadenante.**—Amigdalitis de repetición.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 5.720.000; Hb 100 por 100; leucocitos, 13.500. (Fórmula: 67 S, 4 C, 5 M, 24 L.) V. de S., 18/32. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 40 mg. por 100. Ccr 45,5 ml/min. Crs 0,52 mg. por 100.
Orina: Densidad, 1.022; reacción ácida, proteinuria de 0,48 gr/l. a 1,80 (varias determinaciones).
Addis: Leucocitos, 8.000.000 v. t.; hematíes, 184.000.000 v. t.; cilindros hialinos, 125.000 v. t.
- c) **Otros análisis.**—ASLO, 12 U. Todd.
Espectro proteico: Proteínas totales, 5,98 gr. por 100, con 3,33 de albúmina, 0,19 de alfa-1, 1,04 de beta y 0,38 de gammaglobulina.
Fenómeno L. E. (—). Ionograma, calcemia y fosfatemia normales.
- d) **Radlografías.**—Tórax, simple de abdomen y pieiografías, normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 71 B 3.156 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: De los 18 glomérulos observados, ocho están afectados y los restantes normales.

Muestran lesiones focales que consisten en proliferación de las células endoteliales, así como pequeños depósitos P. A. S. positivos de las membranas basales. En uno, a nivel de la afectación del ovillo, hay sinequia con la cápsula de Bowmann; con conjuntivación parcial del mismo. El resto de las estructuras es normal. Con inmunofluorescencia se observan depósitos de IgG, de aspecto granular en zona hilar y áreas periféricas. La IgA es discontinua, pero de tendencia lineal. No hay depósito de IgM y el fibrinógeno y el C'3 se distribuyen en escasa cuantía y de forma granular.

Se trata de una glomerulonefritis focal como la que suele observarse en la púrpura de Schönlein-Henoch.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata con rutina y vitamina C, y en sucesivas revisiones sólo se comprobaron pequeños brotes, siempre días después de una amigdalitis, por lo que se añadió al tratamiento penicilina benzatina (1.200.000 U. I. al mes). Con ello se mantiene asintomático y con exploraciones analíticas normales en septiembre de 1973.

C A S O S - H - 6

P. B. E.—**Sexo:** Hembra. **Edad:** 12 años. **Ingreso:** 13-III-68.

Comienzo de los síntomas: Ocho meses antes del ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—NO.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Brote máculo-papuloso en tronco y extremidades que se hizo confluyente y cedió paulatinamente en 4-6 semanas (primer síntoma).
- c) **Aparato digestivo.**—Dolores abdominales, con deposiciones blandas de color rojo-oscuro.
- d) **Aparato urinario.**—Edemas en piernas.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Artralgias en codos, rodillas y tobillos.
- f) **Causa desencadenante.**—Amigdalitis.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 5.000.000; Hb 103 por 100; leucocitos, 6.800. (Fórmula: 69 S, 5 C, 1 E, 5 M, 20 L.) V. de S., 20/40. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 32 mg. por 100. Ccr 116 ml/min. Crs. 0,64 mg. por 100.
Orina: Densidad, 1.011; reacción ácida, proteinuria de 0,5 gr/l.
Addis: 4.800.000 leucocitos (v. t.); 14.400.000 hematíes (v. t.).
- c) **Otros análisis.**—ASLO: 100 U. Todd.
- d) **Radiografías.**—Tórax y pielografías normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 37.819 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: Han sido estudiados sólo cuatro glomérulos, de los cuales uno está totalmente hialinizado, otro muestra una clara lesión focal y los otros dos, signos membranosis difusa, estando su estructura bien conservada. No se aprecian alteraciones en los tubos ni en los vasos del intersticio.

Aunque el material no es suficiente para un diagnóstico, puede encuadrarse dentro de una glomerulonefritis focal, incluíble en la púrpura de Schönlein-Henoch.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata con penicilina benzatina (1.200.000 U. I. al mes) y vitamina C.

En diversas revisiones ha estado asintomática, objetivándose tan sólo discreta microhematuria y leucocituria en el recuento de Addis, siempre inferiores a 3.000.000 en volumen total y proteinurias inferiores a 0,4 gr/l.

Continúa tan sólo con penicilina benzatina como tratamiento en 1974.

CASO S-H-7

J. L. T.—Sexo: Varón. Edad: 35 años. Ingreso: 30-III-72.

Comienzo de los síntomas: Cuatro meses antes.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Febrícula.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Brotos de diez días de duración de elementos purpúricos y máculas en miembros inferiores hasta la cintura (primer síntoma), que reaparecen cada 15-20 días, desde el comienzo de su cuadro.
En ocasiones, además, nódulos subcutáneos que se ulceran.
- c) **Aparato digestivo.**—Dolores abdominales.
- d) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Poliartralgias con impotencia funcional y signos inflamatorios en codos, manos, rodillas, tobillos y pies. Tensiones arteriales de 120/80.
- f) **Causa desencadenante.**—Amigdalitis.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hemáties: 5.800.000; Hb, 115 por 100; leucocitos, 7.800. (Fórmula: 53 S, 4 C, 3 E, 5 M, 35 L.) V. de S., 8/24. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 25 mg. por 100; Crs, 1,08 mg. por 100; Ccr, 67,5 ml/min.
Orina: Densidad 1.024, reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—ASLO 833 U. Todd.
Espectro proteico: Proteínas totales, 6,90 gr. por 100; albúmina, 3,48; alfa-1, 0,31; alfa-2, 0,81; beta, 1,24; gammaglobulina, 1,06.
C₃: 158 mg por 100; fenómeno LE (—).
Crioaglutininas (—).
- d) **Radiografías.**—Tórax y simple de abdomen normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 72 B 1.451 (biopsia de piel) (F. J. D.).

RESUMEN: La lesión más llamativa aparece a nivel vascular, en vasos de pequeño calibre, sobre todo capilares de la dermis superficial y media. Muchos de ellos muestran engrosamiento de las células endoteliales, haciendo prominencia hacia la luz, la pared aparece mal delimitada por edema e invasión de leucocitos polinucleares neutrófilos y, en menor proporción, eosinófilos que junto a la presencia de trombos de fibrina llegan a veces casi a obliterar la luz. Este infiltrado se extiende también en el tejido perivascular entre las fibras colágenas. Es llamativa también la extravasación hemática, y la existencia de "polvo nuclear" por desintegración de los núcleos de los leucocitos (figs. 57 y 58).

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Es amigdalectomizado, con lo que mejoran rápidamente sus lesiones cutáneas y ceden la inflamación articular y los dolores abdominales. Es dado de alta con 1.200.000 U. I. al mes de penicilina benzatina, 100 mg. diarios de azatioprina y 8 mg/día de 6-metil-prednisolona.

A los seis meses sigue asintomático y se recomienda que siga tan sólo tratamiento profiláctico con penicilina benzatina.

CASO S-H-8

L. C. C.—Sexo: Hembra. Edad: 5 años. Ingreso: 30-X-67.

Comienzo de los síntomas: Un año antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—NO.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Brote de máculas eritematosas en piel de extremidades, abdomen y región glútea (primer síntoma), que continúan de forma intermitente hasta su ingreso.
- c) **Aparato digestivo.**—Dolores abdominales difusos. Un episodio de melena y otro de hematemesis.
- d) **Aparato urinario.**—Edemas parpebrales.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Fue amigdalectomizada en marzo de 1966 sin mejorar luego su cuadro. Tensiones arteriales de 100/70.
- f) **Causa desencadenante.**—Faringo-amigdalitis.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.750.000; Hb, 93 por 100; leucocitos, 7.200. (Fórmula: 68 S, 5 C, 2 M, 25 L.) V. de S., 22/46.
- b) **Función renal.**—Urea: 22 mg. por 100.
Orina: Densidad, 1.015, reacción ácida; indicios marcados de proteinuria.
Addis: 14.400.000 hematíes (vol. total); 4.800.000 leucocitos (vol. total).
- c) **Otros análisis.**—ASLO 12 U. Todd.
Espectro proteico: 7,91 gr. por 100 de proteínas totales, con 4,29 de albúmina, 0,22 de alfa-1; 1,67 de alfa-2; 1,27 de beta y 0,46 de gamma-globulina. Mantoux al 1/10.000 (—).
- d) **Radiografías.**—Simple de abdomen y pielografías normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 34.559 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: Las lesiones glomerulares son de carácter local, a veces con sinequias capsulares y también de tipo proliferativo discreto con aumento de células endoteliales. Estas lesiones no afectan a todos los glomérulos, apareciendo algunos bien conservados y uno sólo totalmente hialinizado. La reacción capsular es escasa y también local.

No hay alteraciones de otras estructuras.

Es, pues, una glomerulonefritis focal y local, como habitualmente se observa en la púrpura de Schönlein-Henoch.

Núm. 69 B 3.540 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: La histología del cilindro renal es normal, con una discreta lesión residual.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se inicia el tratamiento con penicilina benzatina (1.200.000 U. I. mensual) y vitamina C.

Desde entonces ha estado asintomática y en todas las revisiones efectuadas hasta 1974 las determinaciones analíticas y la segunda biopsia renal, practicada en 1969 (ver más arriba), han sido estrictamente normales.

CASO S-H-9

P. H. M.—Sexo: Varón. Edad: 16 años. Ingreso: 18-IV-73.

Comienzo de los síntomas: Dos semanas antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, febrícula.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Púrpura en miembros superiores e inferiores, confluyente que llega a formar elementos maculares e incluso ampollas con contenido hemorrágico (primer síntoma).
- c) **Aparato digestivo.**—Dolores abdominales en forma de retortijones.
- d) **Aparato urinario.**—Orinas hematóricas.
- e) **Otros signos y síntomas.**—NO. Tensiones arteriales de 120/80.
- f) **Causa desencadenante.**—Probablemente aspirina.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 5.000.000; Hb, 96 por 100; leucocitos, 9.900. (Fórmula: 59 S, 3 C, 1 E, 4 M, 33 L.) V. de S., 2/6.
- b) **Función renal.**—Urea: 45 mg por 100; Crs, 0.80 mg. por 100; Csr, 65 ml/min.
Orina: Densidad, 1.021; reacción ácida; proteinuria de 2,1 gr/l.
Addis: 235.200.000 leucocitos, 114.240.000 hematíes; 46.400.000 cilindros granulosos; 2.100.000 cilindros hialino-granulosos (v. t.).
- c) **Otros análisis.**—ASLO 12 U. Todd.
Espectro proteico: 6,40 gr. por 100 de proteínas totales, con 3,64 de albúmina, 0,15 de alfa-1; 1,10 de alfa-2; 0,88 de beta y 1,03 de gamma-globulina. Determinaciones bioquímicas con el S. M. A. 12/60, normales.
- d) **Radiografías.**—Tórax y simple de abdomen, normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 73 B 2.992 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: La afectación fundamental reside en los glomérulos, estando lesionados el 50 por 100 de los mismos. Las lesiones sólo comprometen al ovillo y consisten en proliferación fibrosa y celular con algunas sinequias. Con los distintos inmunosueros, IgG, IgA, IgN, IgE, C'3, fibrinógeno y albúmina no existe fijación a ningún nivel. Se trata, por tanto, de una glomerulonefritis focal cicatricial que, de acuerdo con el criterio clínico, puede encuadrarse dentro de una nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

En principio, durante tres-cuatro semanas, siguió un curso ondulante, con mejoría y empeoramiento alternantes a pesar de hacer un tratamiento esteroideo.

Luego espontáneamente, y sólo con vitamina C y rutina como tratamiento cedieron todas sus molestias estando asintomático al cabo de un año, en la revisión de 1974 y objetivándose sólo 0,4 gr/l. de proteinuria y ligera microhematuria, de 14.000.000 (v. t.) en el recuento de Addis. El Ccr era de 110 ml/min. y el resto de las exploraciones analíticas, estrictamente normal.

C A S O S - H - 1 0

P. R. R.—Sexo: Hembra. Edad: 5 años. Ingreso: 25-VI-73.

Comienzo de los síntomas: Tres semanas antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí; febrícula.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Púrpura macular en extremidades inferiores y región glútea en forma de brotes de 4-5 días de duración (primer síntoma).
- c) **Aparato digestivo.**—Fuentes dolores abdominales con deposiciones de color negro y en otras ocasiones rojas.
- d) **Aparato urinario.**—Orinas oscuras.
- e) **Otros signos y síntomas.**—NO. Tensiones arteriales de 120/65.
- f) **Causa desencadenante.**—Amigdalitis de repetición.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hemáties, 4.390.000; Hb 85 por 100; leucocitos, 9.200. (Fórmula: 66 S, 3 C, 1 E, 5 M, 25 L.) V. de S., 68/100. Plaquetas normales. Tiempos de coagulación, hemorragia y protrombina normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 28 mg. por 100.
Orina: Densidad, 1.012; reacción ácida; proteinuria de 2 gr/l.; leucocitos, 22.500.000; hemáties, 270.720.000, y cilindros hialino-granulosos, 235.000 (v. t.).
- c) **Otros análisis.**—ASLO: 12 U. Todd.
Espectro proteico: 5,20 gr. por 100 de proteínas totales, de los cuales 2,31 son de albúmina; 0,26, de alfa-1; 1,16, de alfa-2; 1,05, de beta, y 0,42, de gammaglobulina.
Determinaciones bioquímicas con el SMA 12/60, normales.
- d) **Radiografías.**—Tórax y abdomen, normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 73 B 2.859 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: Todos los glomerulos observados muestran ligera hiper celularidad mesangial y endotelial, así como un engrosamiento mesangial mínimo que en algún glomerulo es conjuntivo. No se ven lesiones focales ni depósitos, estando conservadas el resto de las estructuras.

Con técnicas de inmunofluorescencia se aprecia evidente depósito granular de localización mesangial de IgM, IgG, IgA y fibrinógeno. El C'3 es débilmente positivo en los glomerulos y muy acusado en el endotelio de una arteria de pequeño calibre.

Se trata de una glomerulonefritis mesangial en el seno de una púrpura de Schönlein-Henoch.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se inició el tratamiento con prednisolona, 25 mg. en días alternos y penicilina benzatina. Con ello mejoró notablemente y a los tres meses se suspendieron los corticosteroides.

Luego ha seguido asintomática hasta la última revisión de octubre de 1974. Los análisis han ido mejorando, y en el último recuento de Addis tiene sólo 1.995.000 leucocitos y 2.920.000 hemáties, con una proteinuria de 0,6 gr/l. y una Crs de 0,80 mg. por 100. Se recomienda ya como tratamiento dieta hiposódica y vitamina C.

CASO S-H-11

C. R. E.—Sexo: Hembra. Edad: 16 años. Ingreso: 7-III-74.

Comienzo de los síntomas: Ocho meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—NO.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Elementos purpúricos en antebrazos, manos, abdomen y miembros inferiores (primer síntoma) que cedieron en 10-12 días.
- c) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- d) **Aparato urinario.**—Edemas en piernas, al mismo tiempo que las lesiones cutáneas, que cedieron en un mes.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Cefalea, con hipertensión arterial (180/120) que se inició 3-4 meses después y se controló sólo parcialmente con diversos hipotensores (reserpina, alfa-metil-dopa, diazóxido).
- f) **Causa desencadenante.**—Faringitis.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.010.000; 70 por 100 Hb; leucocitos, 5.100. (Fórmula: 65 S, 4 C, 1 E, 5 M, 25 L.) V. de S., 56/114. Plaquetas y tiempo de coagulación, hemorragia y protrombina normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 74 mg. por 100; Crs, 2,08 mg. por 100; Ccr, 24,6 ml/min.
Orina: Densidad, 1.010; reacción ácida; proteinuria de 2,3 gr/l.
Addis: 15.860.000 leucocitos; 26.840.000 hematíes; 610.000 cilindros hialinos (v. t.).
- c) **Otros análisis.**—ASLO: 833 U. Todd. C'3: 95 mg. por 100.
Espectro proteico: 7,70 gr. por 100 de proteínas totales con 3,26 de albúmina; 0,40 de alfa-1; 1,11 de alfa-2; 0,95 de beta y 1,98 de gamma-globulina.
Fenómeno LE (—); anticuerpos antinucleares (—).
E. C. G.: NORMAL.
- d) **Radlografías.**—Tórax y abdomen, normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 74 B 1.182 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: Los ovillos glomerulares observados presentan un marcado refuerzo mesangial con aumento de la matriz y del componente celular. En un 80 por 100 de los glomérulos hay, además, lesiones más evolucionadas que ocupan en unos una parte del ovillo y en otros la totalidad, con obliteración de las luces y abundante red fibrilar (figs. 68 y 69). Algunas luces capilares muestran trombos hialinos y alguna arteriola del hilio presenta depósitos de material fuchinófilo e hiperplasia parietal. Con el suero anti-IgM se aprecia en algunos ovillos fijación parcelar, con masas en cierto aspecto algodonoso-reticulado, que afecta a una parte del ovillo. En un glomérulo se aprecia intensa fijación parietal en la arteriola del hilio, ocupando toda su circunferencia. Con el suero anti-C'3, fijación granular periférica, con carácter segmentario. IgG, IgA, fibrinógeno y albúmina, negativa. Se trata, pues, de una glomerulonefritis mesangial con lesiones focales evolutivas a la fibrosis.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata con dieta hiposódica, con 30 gr. de proteínas, alfa-metil-dopa, triamterene y clorotiazidas para

controlar su tensión arterial y dipiridamo por su efecto antiagregante plaquetario.

La tensión arterial está controlada y las determinaciones analíticas son superponibles en diciembre de 1974.

CASO S-H-12

M. C. G.—Sexo: Hembra. Edad: 28 años. Ingreso: 28-I-72.

Comienzo de los síntomas: Tres años antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Febre.**—NO.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Brote purpúrico, de elementos confluentes en piernas y muslos, que cedió en dos semanas y no se ha vuelto a repetir.
- c) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- d) **Aparato urinario.**—Episodios de orinas hemáticas, coincidiendo con amigdalitis (primer síntoma) que se fueron repitiendo hasta su ingreso. Edemas en piernas.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Un brote de poliartralgias, coincidiendo con los síntomas cutáneos y urinarios que no se ha repetido.
Tensiones arteriales de 130/80.
- f) **Causa desencadenante.**—Amigdalitis de repetición.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.570.000; Hb, 92 por 100; leucocitos, 7.100. (Fórmula; 48 S, 4 C, 3 E, 5 M, 40 L.) V. de S., 47/80. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 20 mg. por 100; Crs, 1,26 mg. por 100; Ccr, 101 ml/min.
Orina: Densidad, 1.020; reacción ácida; proteinuria de 5 gr/l. microhematuria y cilindros granulosos en sedimento.
- c) **Otros análisis.**—ASLO 50 U. Tod.
Espectro proteico: Proteínas totales, 5,90 gr. por 100; albúmina, 2,75; alfa-1, 0,30; alfa-2, 0,92; beta, 0,76; gamma-globulina, 1,17.
Ionograma normal: Complemento (C'3), 180 mg. por 100. Fenómeno LE (—). Test de Rosse, positivo al 1/16. Lípidos totales, 472 mg. por 100; colesterol, 227 mg. por 100.
- d) **Radlografías.**—Tórax y pielografías descendentes sin alteraciones.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 17.601 (biopsia renal) (Hospital Clínico).

RESUMEN: De los glomérulos estudiados uno está totalmente hialinizado y dos muestran lesiones escasas de proliferación mesangial. El resto presenta segmentos vasculares indemnes al lado de otros con proliferación de células endoteliales, mesangiales y epiteliales con sinequias capsulares y formación a veces de pequeñas semilunas. Existen depósitos P. A. S. positivos en el mesangio y en las basales de los capilares. Los tubos, en general, bien conservados. En el intersticio se aprecian, ocasionalmente, infiltrados inflamatorios de polinucleares y linfocitos. En algunas arteriolas hay depósitos subendoteliales P. A. S. positivos. El cuadro corresponde a una glomerulonefritis focal y segmentaria encuadrable dentro de la nefropatía del Schönlein-Henoch.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Desde su primer ingreso ha sido tratado con penicilina benzatina (1.200.000 U. mensual); azatioprina (100 mg. diarios) e indometacina (75-100 mg. diarios).

Clínicamente está asintomática desde entonces y en las diversas revisiones que se le han practi-

cado hasta noviembre de 1974 ha ido disminuyendo paulatinamente la proteinuria, aunque tiene todavía 2,10 gr/l. en el último análisis practicado. El resto de las determinaciones analíticas es ya estrictamente normal.

C A S O S - H - 13

C. E. L.—Sexo: Hembra. Edad: 13 años. Ingreso: 11-I-72.

Comienzo de los síntomas: Una semana antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—NO.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Brote purpúrico, con algunos elementos confluentes en pies y piernas.
- c) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- d) **Aparato urinario.**—Edemas en piernas, discretos.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Artralgias en tobillos. Tensiones arteriales de 115/75.
- f) **Causa desencadenante.**—No filiada.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.760.000; Hb, 95 por 100; leucocitos, 7.800. (Fórmula: 51 S, 1 C, 8 E, 2 M, 38 L.) V. de S., 20/40. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 8 mg. por 100; Crs, 0,50 mg. por 100; Ccr, 106 ml/min.
Orina: Densidad 1.021, reacción ácida, proteinuria de 0,63 gr/l., 9 hematíes por campo en el sedimento.
- c) **Otros análisis.**—ASLO 125 U. Todd.
Espectro proteico: Proteínas totales, 6,70 gr. por 100; albúmina, 2,81; alfa-1, 0,48; alfa-2, 1,03; beta, 0,99, y gamma-globulina, 1,73.
Fenómeno LE, negativo.
Complemento, 149 U. H. 50.
- d) **Radiografías.**—Tórax y urografías descendentes normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 18.048 (biopsia renal) (Hospital Clínico).

RESUMEN: De los 26 glomérulos estudiados la mayoría son normales y el resto muestra pequeños focos de proliferación celular a nivel de algunos segmentos con formación de sinequias con las cápsulas. Tubos, arterias e intersticio, normales.

Se trata de lesiones residuales de una glomerulonefritis focal como la que se observa en la púrpura de Schönlein-Henoch.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Las lesiones cutáneas, los edemas y las manifestaciones articulares cedieron espontáneamente durante su estancia en el Hospital y luego no se han vuelto a presentar.

Ha sido tratada con penicilina bezantina (1.200.000 U. mensuales) y en la última revisión de agosto de 1973 continuaba asintomática, siendo todas las determinaciones analíticas normales, con una proteinuria de 0,12 gr/l.

CASO S-H-14

A. M. S.—Sexo: Hembra. Edad: 28 años. Ingreso: 2-I-71.

Comienzo de los síntomas: Un mes antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—NO.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Púrpura en piernas confluyente con equimosis y lesiones necróticas a nivel de maleolos.
- c) **Aparato digestivo.**—Molestias difusas abdominales, con heces normales.
- d) **Aparato urinario.**—Ligeros edemas en piernas.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Artralgias difusas en rodillas, tobillos y región lumbar.
Tensiones arteriales de 120/80.
- f) **Causa desencadenante.**—Amigdalitis.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.260.000; Hb 80 por 100; leucocitos, 6.900. (Fórmula: 63 S, 2 C, 3 E, 1 M, 31 L.) V. de S., 8/18. Plaquetas y estudio de la coagulación, normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 16 mg. por 100.
Orina: Densidad, 1.025; reacción ácida, proteinuria de 1,23 gr/l. Sedimento con 13 hematíes por campo, 8 leucocitos y cilindros granulados.
- c) **Otros análisis.**—ASLO: 333 U. Todd.
Espectro proteico: Proteínas totales, 6,80 gr. por 100; albúmina, 3,14; alfa-1, 0,38; alfa-2, 1,11; beta, 0,64; gammaglobulina, 1,53.
Fenómeno L. E. (—).
- d) **Radiografías.**—Tórax, simple de abdomen y urografías normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 13.844 (biopsia renal) (Hospital Clínico).

RESUMEN: La arquitectura glomerular está bastante conservada, aunque existe un discreto aumento de la celularidad por proliferación de células mesangiales. En algunos se aprecia una afectación más llamativa a nivel de algunos segmentos consistente en acúmulos de células proliferadas que, junto con depósitos hialinos, obliteran algunos capilares, existiendo sinequias capsulares a dicho nivel. Los túbulos muestran hematíes y exudado albuminoideo en su luz. El intersticio es normal.

Las lesiones son compatibles con la nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

En unos días desaparecen las lesiones cutáneas y es dada de alta con penicilina benzatina (1.200.000 U. I. cada tres semanas) y vitamina C.

Varios meses después, a raíz de un proceso catarral, tuvo hematuria durante tres días, sin lesiones cutáneas.

Y a los diez meses de su ingreso estaba asintomática y con exploraciones analíticas normales, a excepción de una discreta proteinuria de 0,53 gr/l.

C A S O S - H - 1 5

F. L. S.—**Sexo:** Varón. **Edad:** 29 años. **Ingreso:** 20-I-74.

Comienzo de los síntomas: Dos semanas antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, de 38°-39°.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Lesiones purpúricas en miembros inferiores, confluentes en forma de máculo-pápulas rojo-violáceas.
- c) **Aparato digestivo.**—Molestias abdominales difusas transitorias.
- d) **Aparato urinario.**—Un solo episodio de orinas oscuras que cedió en dos-tres días sin volverse a repetir.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Poliartalgias con discreta inflamación de rodillas y tobillos (primer síntoma).
Tensiones arteriales de 135/80.
- f) **Causa desencadenante.**—Faringo-amigdalitis.
Tiene antecedentes de sensibilización a penicilina.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 5.120.000; Hb 98 por 100; leucocitos, 8.800. (Fórmula: 70 S, 2 C, 1 E, 2 M, 25 L.) V. de S., 25/50 Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 16 mg. por 100.
Orina: Densidad, 1.030; reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—ASLO: 500 U. Todd.
Espectro proteico: Proteínas totales, 8,50 gr. por 100; albúmina, 3,87; alfa-1, 0,40; alfa-2, 0,85; beta, 1,25; gamma-globulina, 1,56. Inmunoelectroforesis normal.
Fenómeno L. E. y crioaglutininas, negativas.
- d) **Radlografías.**—Tórax, estómago y pielografías descendentes, normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 9.272 (biopsia cutánea) (Laboratorio de Histopatología del Prof. Gómez Orbaneja).

RESUMEN: Se observan densos infiltrados pericapilares constituidos por neutrófilos y algunos eosinófilos que rodean al vaso e infiltran la pared en su totalidad. Algunos polinucleares presentan fenómenos leucocitoclásicos. La extravasación hemática es moderada. No se ha observado necrosis fibrinoide en los pequeños vasos afectados.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se inicia con pequeñas dosis de 6-metil-prednisolona (4 mg. en días alternos), y a la vista de la sensibilización a la penicilina, se recomienda tratamiento precoz de las infecciones faringo-amigdalares con eritromicina.

Al cabo de un mes tuvo otro cuadro de infección faríngea que fue seguido de un nuevo brote purpúrico, que cedió con la administración de 750 mg. diarios de pantomicina. Fue dado de alta recomendando un tratamiento cíclico con dicho antibiótico.

No ha vuelto a presentar ningún otro episodio al cabo de diez meses.

CASO S-H-16

M. R. U.—Sexo: Varón. Edad: 54 años. Ingreso: 23-XI-72.

Comienzo de los síntomas: Quince días antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí; febrícula.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Brote purpúrico diseminado por todo el cuerpo, pero de predominio en miembros inferiores, donde en ocasiones adquiere carácter máculo-papuloso (primer síntoma).
- c) **Aparato digestivo.**—Dolor abdominal, más localizado en epigastrio. Vómitos alimenticios.
- d) **Aparato urinario.**—Edemas en tobillos.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Poliartralgias difusas.
Tensiones arteriales de 130/70.
- f) **Causa desencadenante.**—Estreptomicina.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.350.000; Hb 87 por 100; leucocitos, 12.900. (Fórmula: 71 S, 5 C, 4 E, 7 M, 13 L.) V. de S., 45/78.
Plaquetas y estudio de la coagulación, normales.
- b) **Función renal.**—Urea: 33 mg. por 100 (autoanalizador ureasa).
Crs: 1,68 mg. por 100; Ccr: 50,4 ml/min.
Orina: Densidad, 1.018; reacción ácida; proteinuria de 7,10 gr/l.; sedimento con microhematuria y cilindros granulosos.
- c) **Otros análisis.**—ASLO: 12 U. Todd.
Espectro proteico: 6,70 gr. por 100 de proteínas totales; 0,40 de alfa-1; 1 de alfa-2; 1,24 de beta, y 1,12 de gammaglobulina; albúmina, 2,93.
C₃, 130 mg. por 100. Fenómeno L. E., negativo. Mantoux, ++; lípidos totales, 582 mg. por 100. Colesterol, 181 mg. por 100.
- d) **Radlografías.**—Tórax, con moderada elongación aórtica, sin patología pulmonar.
Pielografías y simple de abdomen, normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 21.709 (biopsia renal) (Hospital Clínico).

RESUMEN: Los glomerulos están aumentados de tamaño y son muy celulares. Aproximadamente la mitad muestran proliferación de células epiteliales formando semilunas completas o de pequeño tamaño. Además existe proliferación de células endoteliales y mesangiales, con obliteración de algunas luces capilares. La membrana basal aparece en ocasiones irregular y ligeramente engrosada. Existe exudación de polinucleares en mediana cantidad.

El intersticio está edematoso e infiltrado de forma focal por polinucleares y linfocitos. Arterias con discreta fibrosis de la íntima y arteriolas con depósitos hialinos subendoteliales irregulares.

El cuadro corresponde a una glomerulonefritis proliferativa difusa, que puede presentarse en la púrpura de Schönlein-Henoch.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Inicialmente se trató con 20 mg. diarios de 6-metil-prednisolona, con lo que desapareció el cuadro

cutáneo y mejoraron los edemas. Luego se administraron 150 mg. diarios de ciclofosfamida y 40 mg. diarios de furosemida, con lo que fue dado de alta.

En la revisión practicada cuatro meses después estaba asintomático. La proteinuria había descendido a 0,70 gr/l. y el resto de la analítica era normal. No hay noticias de su evolución posterior.

E) ANGEITIS CUTANEAS

CASO A-C-1

N. O. S.—**Sexo:** Varón. **Edad:** 61 años. **Ingreso:** 10-I-73.

Comienzo de los síntomas: Ocho días antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Lesiones cutáneas.**—Brote purpúrico en miembros inferiores, con lesiones confluentes maculosas que evolucionaron rápidamente a pápulas y a vesículas.
- b) **Otros signos y síntomas.**—Diabetes mellitus. Tensiones arteriales de 110/70.
- c) **Causa desencadenante.**—Tolbutamida.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematies, 3.500.000; Hb 12,3 gr. por 100; leucocitos, 4.600. (Fórmula, 54 S, 4 C, 2 E, 6 M, 34 L.) V. de S., 75/110.
- b) **Función renal.**—Urea: 18 mg. por 100 (autoanalizador).
Orina: Densidad, 1.022; reacción ácida; glucosuria de 31 gr/l. Sedimento, normal.
Glucemia, 238 mg. por 100.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: Proteínas totales, 7,3 gr. por 100; albúmina, 3,03; alfa-1, 0,60; alfa-2, 1,09; beta, 1,17; gammaglobulina, 1,41.
- d) **Radlografías.**—Tórax: Ateroma aórtico.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 7.817 (Laboratorio de Histopatología del Prof. Gómez Orbaneja).

RESUMEN: Bajo una epidermis intensamente necrobiótica, la dermis superficial y media, y parcialmente la profunda, son asiento de intensas lesiones vasculares consistentes en una necrosis fibrinoide de numerosos vasos de pequeño y mediano calibre. También es de gran intensidad la extravasación hemática y el componente inflamatorio, esencialmente de polinucleares neutrófilos, con abundante leucocitoclasia.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata con baños de sulfato de cobre y en dos semanas desaparecen las lesiones, quedando sólo algunas pigmentaciones oscuras residuales. No ha vuelto a tener desde entonces ningún otro episodio. Su diabetes se controla con dieta e insulina.

CASO A-C-2

M. F. M.—Sexo: Hembra. Edad: 52 años. Ingreso: 1-XII-62.

Comienzo de los síntomas: Dos años antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Lesiones cutáneas.**—Brotos invernales, de placas violáceas con induración subcutánea, discretamente dolorosas a la palpación, que ceden en una o dos semanas.
- b) **Otros signos y síntomas.**—Antecedentes de lúes, a los 23 años, curada con neosalvasán. Tensiones arteriales, 145/90.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.500.000; Hb, 88 por 100; leucocitos, 6.060. (Fórmula: 62 S, 4 C, 3 E, 2 M, 29 L.) V. de S., 1/2.
- b) **Función renal.**—Urea: 34 mg. por 100.
- c) **Causa desencadenante.**—Probablemente, infecciones respiratorias.
Orina: Densidad, 1.023; reacción ácida, sedimento, normal.
- c) **Otros análisis.**—Serología de lúes, negativa. Mantoux, negativo.
Pruebas alérgicas cutáneas: Intensamente positivas a Pfeiffer y Friedländer; moderadamente positivas a N. Catharralis, neumococo, enterococo y colibacilo.
- d) **Radlografías.**—Tórax, normal.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 20.087 (biopsia de piel) (F. J. D.)

RESUMEN: Se aprecian lesiones dérmicas vasculares y perivasculares que se acentúan hacia la parte superior del hipodermis donde hay una infiltración inflamatoria sumamente intensa con muchos neutrófilos, al mismo tiempo que proliferación fibroblástica con basofilia de la sustancia intersticial en algunas zonas. Existe alguna vena trombosada con la pared destruida y arterias cuya pared se hiende a nivel de la elástica interna. Existe proliferación de la íntima en algunos vasos e inflamación difusa de éstos, más o menos intensa, siempre con neutrófilos. Con el método de P. A. S. se ven depósitos fibrinoides en la íntima de algunas arteriolas (figs. 71 y 72).

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se recomienda tratamiento precoz y profilaxis con antibióticos de sus infecciones respiratorias que se consideran como desencadenante de su vasculitis alérgica.

No hay noticias de su evolución posterior.

CASO A-C-3

A. M. M.—Sexo: Varón. Edad: 61 años. Ingreso: 29-V- 1961.

Comienzo de los síntomas: Cuatro-cinco meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Lesiones cutáneas.**—Lesiones purpúricas en piernas; confluentes, con formación de ampollas y zonas necróticas (fig. 70).
- b) **Otros signos y síntomas.**—Antecedentes de bronconeumopatía crónica. Tensiones arteriales, 130/70.
- c) **Causa desencadenante.**—Aminofilina.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 5.600.000; Hb, 116 por 100; leucocitos, 5.800. (Fórmula: 68 S, 2 C, 1 E, 4 M, 25 L.) V. de S., 0,5/l.
- b) **Función renal.**—Urea: 46 mg. por 100.
Orina: Densidad 1.015; reacción ácida.
- c) **Otros análisis.**—E. C. G.: Sobrecarga de aurícula y ventrículo derechos.
- d) **Radlografías.**—Tórax: Compatible con bronquitis crónica.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 16.656 (biopsia de piel) (F. J. D.).

RESUMEN: Vesícula de localización subepidérmica en cuyas márgenes y en el fondo se ven células necróticas y abundantes leucocitos polinucleares. En la dermis, se aprecia un infiltrado abigarrado de polinucleares y células redondas alrededor de los vasos e infiltrando su pared, donde es muy llamativa la existencia de necrosis fibrinoide. La inflamación se extiende alrededor de las formaciones glandulares.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Con 16 mg/día de 6-metil-prednisolona ceden en diez días las lesiones cutáneas, por lo que se retira el tratamiento esteroideo.

Posteriormente, coincidiendo con episodio de disnea, se puso un supositorio de solufilina, con lo que reaparecieron unas lesiones purpúricas en piernas que cedieron espontáneamente.

CASO A-C-4

I. M. M.—**Sexo:** Hembra. **Edad:** 12 años. **Ingreso:** 12-IV-1961.

Comienzo de los síntomas: Dos semanas antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Lesiones cutáneas.**—Lesiones papulares en piernas y muslos.
- b) **Otros signos y síntomas.**—Sinusitis crónica que se agudizó tres semanas antes de su ingreso. Tensiones arteriales de 100/65.
- c) **Causa desencadenante.**—Probablemente infección bacteriana.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.120.000; Hb, 85 por 100; leucocitos, 6.300. (Fórmula: 55 S, 1 C, 6 E, 3 M, 35 L.) V. de S., 10/28.
- b) **Función renal.**—Urea: 32 mg. por 100.
Orina: Densidad 1.017; reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Investigación de microprecipitinas a alimentos standard, negativa.
Test de Rosse y proteína C reactiva, negativos.
ASLO 125 U. Todd.
Pruebas alérgicas cutáneas a bacterias.—Muy positivas a Friedländer y Pfeiffer; moderadamente positivas a enterococo y colibacilo.
- d) **Radlografías.**—Tórax: NORMAL.
Senos: Sinusitis maxilar bilateral.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 16.323 (biopsia de piel) (F. J. D.).

RESUMEN: Las alteraciones fundamentales residen a nivel del dermis, en la que existe una notable inflamación superficial difusa y más profunda, perivascular invadiendo las paredes de los vasos sobre todo a expensas de neutrófilos y en menor proporción, de eosinófilos. No se observan depósitos P. A. S. positivos.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata con antibióticos (penicilina), con lo que mejora notablemente la sinusitis y paralelamente ceden lesiones cutáneas.

No hay noticias de su evolución posterior.

CASO A-C-5

A. C. A.—Sexo: Hembra. Edad: 17 años. Ingreso: 1-XII-1962.

Comienzo de los síntomas.—Siete meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Lesiones cutáneas.**—Lesiones en forma de placas violáceas, necrosadas en su centro, en ambos tobillos y en diferentes estadios de evolución.
- b) **Otros signos y síntomas.**—Operada de estenosis mitral (nueve meses antes de su ingreso). Tensiones arteriales, 110/75.
- c) **Causa desencadenante.**—Penicilina benzatina.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma:** Hematíes, 4.400.000; Hb, 87 por 100; leucocitos, 8.200. (Fórmula: 60 S, 2 C, 4 E, 3 M, 31 L.) V. de S., 12/27.
- b) **Función renal.**—Urea: 31 mg. por 100.
Orina: Densidad 1.023, reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—ASLO 12 U. Todd. Mantoux (—).
- d) **Radiografías.**—Tórax, sin alteraciones significativas.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 20.061 (biopsia de piel) (F. J. D.).

RESUMEN: Piel con zona costrosa rodeada de un infiltrado inflamatorio agudo que en la dermis presenta gran cantidad de vasos de paredes engrosadas y edematizadas donde hay un infiltrado de leucocitos polinucleares de predominio eosinófilo y depósitos de material P. A. S. positivo. La proliferación celular en muchos sitios adquiere carácter granulomatoso. La elástica interna tiende a fragmentarse y en ocasiones desaparece (fig. 73).

Es, pues, una angitis alérgica.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Con la suspensión de la penicilina benzatina, que se ponía de forma profiláctica, no volvió a presentar ningún episodio similar, estando asintomática dos años después.

F) ANGEITIS CUTANEO-VISCERALES

CASO A-C-V-1

A. S. F.—Sexo: Varón. Edad: 51 años. Ingreso: 22-VII-1970.

Comienzo de los síntomas: Quince días antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—NO.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Sí (primer síntoma). Edema angioneurótico que duró 1-2 horas, se localizó en manos y fue seguido de descamación cutánea.
- c) **Aparato urinario.**—Orinas hemáticas, ocho días después del comienzo del cuadro.
- d) **Sistema nervioso.**—NORMAL.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Tensiones arteriales de 160/120 que, previamente, eran normales.
- f) **Causa desencadenante.**—Inyección de penicilina.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hemates, 3.300.000; Hb, 61 por 100; leucocitos, 14.800. (Fórmula; 67 S, 4 C, 1 E, 2 M, 26 L.) V. de S., 120/122.
- b) **Función renal.**—Urea: 90 mg. por 100; Crs, 5 mg. por 100; Ccr, 28 ml/min.
Orina: Densidad 1.010; reacción ácida, proteinuria de 2,5 gr/l. (72 % albúmina; 1,5 alfa-1; 5 % alfa-2; 10 % beta, y 7,50 % gammaglobulina).
Addis: 19.000.000 hemates (v. t.); 9.000.000 leucocitos (v. t.).
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: Proteínas totales de 7,8 gr. por 100, con 2,39 de albúmina, 0,20 de alfa-1; 0,74 de alfa-2; 1,21 de beta y 3,26 de gamma-globulina.
Ionograma: Na 138, K, 43; Cl, 102; R. A., 19,7 mEq/l.
Calcio, fósforo y fosfatasas, normales.
Inmunoelectroforesis: Aumento de IgG y de IgA, sin caracteres de paraproteína.
E. C. G.: NORMAL.
- d) **Radlografías.**—Tórax: Aumento de V. I.
Estómago: NORMAL.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 70 B 277 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: La patología fundamental reside a nivel vascular, existiendo en las arterias de pequeño calibre, así como en las arteriolas, hialinización de su pared y necrosis fibrinoide demostrable por la técnica del P. A. S., general en algunas de ellas y zonal en otras. Con la técnica de Gallego se ven fenómenos de elastosis y alguno aislado de elastorrexis. De los glomérulos, tres se encuentran totalmente esclerosados y el resto presentan lesiones que varían en intensidad y en su estadio evolutivo, pudiéndose observar en unos imagen lobulillar del ovillo, fenómenos de membranosis, lesiones focales con pérdida zonal de la permeabilidad capilar, así como sinequias y refuerzo capsular. El intersticio se encuentra activado de una manera fundamentalmente zonal, con componente inflamatorio escaso linfocitario. En los túbulos sólo ocasionalmente se aprecian exudados albuminosos y descamación celular. Se trata de una anginitis necrotizante con afectación nefronal evidente (fig. 74).

Núm. 71 B 4.057 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: La alteración básica sigue siendo a nivel vascular. Las arterias de pequeño calibre pre-

sentan unas paredes engrosadas con fenómenos de edema y moderada reducción de su luz. Las arteriolas presentan paredes hiperplásicas con discreto depósito de material P. A. S. +, siendo este depósito muy evidente en una arteriola del hilio glomerular, a nivel subendotelial. No existen fenómenos inflamatorios perivasculares.

Con técnicas de inmunofluorescencia se aprecian depósitos, focales homogéneos de IgM a nivel subendotelial; de IgA, en forma de masas en la pared arteriolar; de C'3 en toda la pared, pero sobre todo en la íntima y en un glomérulo penetra en el ovillo a través de la arteriola del hilio.

Dos de los glomérulos están esclerosados y el resto muestran discreto refuerzo del mesangio con depósito de material P. A. S. +. Hay hiper celularidad glomerular moderada que afecta a algún asa del ovillo y en dos glomérulos se acompaña de sinequias con la cápsula de Bowmann.

Es, pues, una arteriopatía de indudable mecanismo inmunológico, en fase residual desde el punto de vista necrotizante, pero más proliferativa que en la biopsia anterior.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se trata inicialmente con andrógenos e hipotensores con lo que mejora notablemente y al cabo de seis meses está prácticamente asintomático con tensiones arteriales de 140/85; siendo el Ccr de 82 ml/min. y la urea de 40 mg. por 100. Tan sólo tiene 0,5 gr/l. de proteinuria con 13.000.000 de hematíes y 700.000 leucocitos en el recuento de Addis.

Se practica un PK (transferencia pasiva) frente a la penicilina que resulta moderadamente positiva. La nueva biopsia renal se describe más arriba.

Desde entonces sigue asintomático.

CASO A-C-V-2

F. D. G.—Sexo: Hembra. Edad: 40 años. Ingreso: 28-X-71.

Comienzo de los síntomas: Tenía una bronconeumopatía crónica e ingresó con una agudización de su proceso, consecuencia de una infección por *Klebsiella pneumoniae*. A los ocho días de iniciar un tratamiento médico con antibióticos se inicia el cuadro.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—NO.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Lesiones eritemato-ampollosas generalizadas.
- c) **Aparato urinario.**—NORMAL.
- d) **Sistema nervioso.**—Sí (primer síntoma). Parestesias, paresia flácida con atrofas y arreflexia en miembros inferiores.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Diarrea sanguinolenta.
Artritis en muñeca derecha.
Tensiones arteriales de 145/90.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.300.000; Hb, 86 por 100; leucocitos, 10.000. (Fórmula: 38 S, 3 C, 28 E, 4 M, 27 L.) V. de S., 26/52.
- b) **Función renal.**—Urea: 20 mg. por 100.
Orina: 1.020 de densidad; reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 6,8 gr. por 100 de proteínas totales, con 2,36 de albúmina; 0,72 de alfa-1; 1,01 de alfa-2; 0,82 de beta, y 1,89 de gamma-globulina.
IgG, 1.120 mg. por 100; IgA, 230 mg. por 100; IgM, 74 mg. por 100.
C'3, 170 mg. por 100. Test de Rosse, positivo (1/256).
Fermentos musculares, normales.
E. M. G.: Afectación neurógena periférica.
- d) **Radiografías.**—Tórax; enfisema.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

(Biopsia de piel) (Laboratorio de Histopatología del Prof. Gómez Orbaneja).

RESUMEN: Vesícula de localización subepidérmica con epidermis poco alterada. En la dermis subyacente, necrosis fibrinoide a nivel de las arteriolas, con fenómenos de leucocitoclasia e infiltrados de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos.

(Biopsias muscular y de nervio) (Hospital Clínico).

a) **Músculo.**—En las arterias de mayor calibre se observan focos de necrosis de la íntima, a veces con iniciación de trombosis a ese nivel; existe una infiltración celular sobre todo en la capa media y en la adventicia, de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos. En la pared de los vasos pequeños, infiltración celular similar, con fenómenos de leucocitoclasia. Algunas fibras musculares están atroficas, pero en general suelen estar conservadas. Existe una marcada infiltración linfocitaria intersticial.

b) **Nervio.**—Se aprecia marcada infiltración celular en los pequeños vasos, y en algunos la luz está ocupada por un trombo de fibrina en vías de organización; no se observa en ningún vaso fenómenos de necrosis fibrinoide.

Existe una pérdida total o casi total de las vainas de mielina en la mayoría de las fibras nerviosas,

estando íntegros los axones y las células de Schwann, lo que se comprueba con el estudio por microscopía electrónica.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se inicia el tratamiento con corticosteroides (60-80 mg. de 6-metil-prednisolona/día), con lo que desaparecen rápidamente casi todas las molestias. Es dada de alta tan sólo con atrofia muscular moderada en extremidades inferiores.

No hay noticias de su evolución posterior.

C A S O A - C - V - 3

A. P. L.—Sexo: Hembra. Edad: 7 años. Ingreso: 1-VII-1961.

Comienzo de los síntomas: Tres meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—No.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Sí (primer síntoma); equimosis generalizadas, que cedieron en 10-15 días.
- c) **Aparato urinario.**—Normal.
- d) **Sistema nervioso.**—Normal.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Epistaxis y hemorragia genital, iniciales, que cedieron espontáneamente.
Hepatomegalia de 3-4 cm.
Esplenomegalia de 3 cm. y microadenopatías.
Claudicación intermitente en ambos miembros inferiores con pulsos poplíteos y pedios abólidos.
Tensiones arteriales de 100/50.
- f) **Causa desencadenante.**—Posiblemente ajeno.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.400.000; Hb, 80 por 100; leucocitos, 9.000. (Fórmula: 48 S, 2 C, 14 E, 3 M, 33 L.) V. de S., 45/72.
Plaquetas normales.
Médula ósea: Eosinofilia (14 %) y linfocitosis, estando normales las otras series.
- b) **Función renal.**—Urea: 34 mg. por 100.
Orina: Densidad, 1.020; reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 6,5 gr. por 100 de proteínas totales, con 2,36 de albúmina; 0,34 de alfa-1; 1,01 de alfa-2; 0,82 de beta, y 1,89 de gamma-globulina.
Test de Rosse, positivo al 1/4; crioaglutininas, positivas al 1/4.
Serología de lúes y parásitos en heces (—).
- d) **Radiografías.**—Tórax, normal.

3. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se practica simpatectomía lumbar izquierda y se inicia tratamiento con prednisolona (1 mg/kg. de peso). Con ello desaparece la eosinofilia y la hepato-esplenomegalia. Sin embargo, continúa con signos de claudicación intermitente a la que se añaden lesiones tróficas en dedos de pie izquierdo, lo que obliga a amputarle la pierna en octubre de 1961 y posteriormente se amputa también la pierna derecha. Desde entonces está asintomática.

4. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 17.670 (miembros inferiores) (F. J. D.).

RESUMEN: Las arterias muestran fenómenos de endarteritis con trombosis que ocupan prácticamente toda su luz. A nivel de la media existe una marcada infiltración leucocitaria; la elástica interna está engrosada y conservada en algunas zonas, mientras que en otras aparece rota y desflecada. No existen granulomas en la adventicia.

Se trata de una arteritis alérgica esclerosante.

CASO A-C-V-4

D. M. S.—Sexo: Hembra. Edad: 6 años. Ingreso: 8-XI-1960.

Comienzo de los síntomas: Dos años antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí; febrícula.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Sí (primer síntoma); lesiones ampollosas, con prurito en piernas, que cedían en 2-3 semanas y reaparecían.
Unos meses antes de su ingreso, además, lesiones purpúricas generalizadas y posteriormente necrosis en dedos de los manos y livedo reticular en miembros inferiores, con zonas necróticas.
- c) **Aparato urinario.**—Normal.
- d) **Sistema nervioso.**—Normal.
- e) **Otros signos y síntomas.**—Artritis de rodillas.
Tensiones arteriales de 100/60.
- f) **Causa desencadenante.**—Los brotes se producían siempre después de inyecciones de penicilina.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.080.000; Hb, 70 por 100; leucocitos, 14.000. (Fórmula: 70 S, 3 C, 1 E, 3 M, 23 L.) V. de S., 36/66.
- b) **Función renal.**—Urea: 30 mg. por 100.
Orina: 1.019 de densidad; reacción ácida, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: Proteínas totales, 5,3 gr. por 100; albúmina, 2,3; alfa, 1,09; beta, 0,70; gammaglobulina, 1,09. Crioglobulinas, negativas. Test de Rosse, negativo. Glucosamina, 164 mg. por 100.
- d) **Radiografías.**—Tórax, normal.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 15.495 (dedos necrosados) (F. J. D.).

Los vasos de mediano y pequeño calibre están afectados de forma irregular y en distintos estadios. Existen arterias rodeadas y con su pared invadida por células inflamatorias, muchas de ellas en picnosis. La elástica interna está conservada siempre, pero a veces engrosada y desflecada. Se observan algunos depósitos fibrinoides. Existe engrosamiento de la íntima y a veces trombosis que oblitera la luz, aunque ocasionalmente está parcialmente recanalizada (figs. 75 y 76).

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se amputan la segunda y tercera falanges de tres dedos de la mano izquierda y dos de la derecha, y se inicia un tratamiento con 8 mg. diarios de triamcinolona, antihistamínicos y nicotinamida. Con ello desaparecen todos sus síntomas. Los esteroides se retiran en abril de 1961, tres meses después de la intervención y continuaba asintomática en 1962, no habiendo noticias de su evolución posterior.

G) ANGEITIS DE LA FIEBRE REUMATICA

C A S O F - R - 1

G. G. C.—**Sexo:** Varón. **Edad:** 8 años. **Ingreso:** 12-VIII-1958.

Comienzo de los síntomas: Un año antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, en brotes (coincidiendo con amigdalitis).
- b) **Aparato locomotor.**—Episodios de poliartritis, ocho o diez días después de los brotes de amigdalitis.
- c) **Aparato cardiovascular.**—Soplo pansistólico en punta.
Crisis de taquicardia.
Tensiones arteriales de 95/55.
- d) **Lesiones cutáneas.**—Brotes de máculas violáceas en piernas, coincidiendo con los de poliartritis.

NOTA: Todos los síntomas cedían en una o dos semanas con tratamiento esteroideo.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hematíes, 4.200.000; Hb, 77 por 100; leucocitos, 13.200. (Fórmula: 72 S, 6 C, 1 E, 2 M, 19 L.) V. de S., 120/142.
- b) **Función renal.**—Urea: 32 mg. por 100.
Orina: 1.017 de densidad, reacción ácida.
Sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—ASLO 800 U. Todd.
Proteína C reactiva (+ + + +).
Fenómeno LE (—); test de Rosse (—).
E. C. G.: Bloqueo A. V. de primer grado.
- d) **Radlografías.**—Tórax: NORMAL.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 11.988 (biopsia de piel) (F. J. D.).

RESUMEN: El epitelio está adelgazado y la disposición papilar casi desaparecida. Inmediatamente por debajo hay disminución de fibras elásticas y ya en el dermis profundo se ve una arteria de pequeño calibre, invadida por leucocitos polinucleares y gran cantidad de eosinófilos que dislaceran las capas del vaso, las cuales son P. A. S. positivas; la luz está disminuida, principalmente a expensas de una zona de ella. La elástica está casi desaparecida y sólo quedan algunos flecos de ella (págs. 77 y 78).

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Es dado de alta el 30-IX-1958 con tratamiento de esteroides, ACTH y penicilina benzatina.

Dos meses después se encontraba clínicamente asintomático y en el hemograma tenía 85 por 100 de Hb, 7.500 leucocitos con fórmula normal y V. de S. de 54/100.

En abril de 1959 la proteína C reactiva era negativa y el hemograma estrictamente normal. Desde entonces sólo hace tratamiento con penicilina benzatina, continuando asintomático en 1963. No hay noticias de su evolución posterior.

H) ANGEITIS EN EL LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO

CASO L-E-D-1

I. F. A.—Sexo: Varón. Edad: 41 años. Ingreso: 29-XII-1965.

Comienzo de los síntomas: Cinco meses antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—NO.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Brotos de erupciones eritematosas, con elementos vesiculares, muy pruriginosos, en brazos y a veces edema angioneurótico (primer síntoma).
- c) **Aparato locomotor.**—Poliartralgias.
- d) **Aparato digestivo.**—Crisis de dolor abdominal con vómitos ocasionales, alimenticios y biliosos.
- e) **Cardiovascular.**—Tensiones arteriales de 130/70.
- f) **Bazo y ganglios linfáticos.**—Esplenomegalia de 1-2 cm.
- g) **Otros síntomas y signos.**—NO.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—Hemáties, 4.200.000; Hb, 80 por 100; leucocitos, 5.000. (Fórmula: 63 S, 4 C, 1 E, 5 M, 27 L.) V. de S., 40/72.
- b) **Función renal.**—Urea: 26 mg. por 100; Ccr, 82 ml/min.
Orina: 1.027 de densidad; ligeros indicios de proteinuria, sedimento normal.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: Proteínas totales, 7,39 gr. por 100; albúmina, 3,71; alfa-1, 0,45; alfa-2, 0,75; beta, 0,80; gammaglobulina, 1,68.
Fenómeno LE: Reiteradamente positivo.
Test de Rosse: Negativo.
Amilasa en sangre: Elevada (por encima de 500 U. W.) coincidiendo con los episodios dolorosos abdominales.
- d) **Radlografías.**—Tórax y estómago, normales.

3. ANATOMIA PATOLOGICA:

Núm. 33.281 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: La afectación fundamental reside en el sector vascular, a nivel arteriolar con hiperplasia de la media, reducción de la luz y necrosis fibrinoide subendotelial o debajo de la elástica. Los glomerulos están bien conservados y no tienen imágenes "en asas de atambre", necrosis ni trombos.

Otras biopsias practicadas (28.583, 72 B 565) son superponibles a la anterior. Sigue apreciándose una angieitis con necrosis fibrinoide y con escaso componente inflamatorio y en la última de ellas se comprueba una glomerulitis mínima con depósitos de IgG, IgA, complemento e IgM, en cantidad moderada o escasa a nivel mesangial y, además, focalmente en la porción intimal de arterias y arteriolas.

4. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Inicialmente fue tratado con 24-48 mg. diarios de 6-metil-prednisolona y 250 mg. diarios de cloroquina sin obtener mejoría, ya que continuó con brotes cutáneos, crisis dolorosas abdominales, fenómeno LE (+) y ascendió la gamma-globulina a 2,42 gr. por 100.

Al añadir 6-mercaptopurina (100 mg/día) al tratamiento, en 1967, mejoró notablemente, pero sin ceder totalmente sus síntomas. Y al cambiar la mercaptopurina por ciclofosfamida (150 mg/día), en 1972,

mejoró aún más y el fenómeno LE se negativizó. No obstante continúa con esplenomegalia y en la última biopsia renal se seguía observando una angeitis acusada, con depósitos de inmunoglobulina en la pared vascular y a nivel mesangial (ver más arriba).

C A S O L - E - D - 2

E. P. G.—Sexo: Varón. Edad: 12 años. Ingreso: 8-II-1972.

Comienzo de los síntomas: Un año antes de su ingreso.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí, en principio febrícula, y en las últimas semanas fiebre alta
- b) **Lesiones cutáneas.**—Úlceras necróticas en labios.
- c) **Aparato locomotor.**—Poliartralgias acusadas (primer síntoma).
- d) **Aparato digestivo.**—NORMAL.
- e) **Aparato cardiovascular.**—Tensiones arteriales de 120/85.
- f) **Bazo y ganglios linfáticos.**—Poliadenopatías.
- g) **Otros síntomas y signos.**—Cefalea intensa y cierta rigidez de nuca que aparecieron unos días antes de su ingreso.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—3.230.000 hematíes; 64 por 100 de Hb; leucocitos, 5.300. (Fórmula: 62 S, 2 C, 2 E, 5 M, 29 L.) V. de S., 50/70.
- b) **Función renal.**—Ccr.: 30 ml/min.; Crs, 0,9 mg. por 100.
Orina: Densidad 1.018; reacción ácida; proteinuria de 3 gr/l.; microhematuria intensa y cilindros hialino-granulosos.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico, con 5,07 gr. por 100 de proteínas totales; albúmina, 1,83; alfa-1, 0,35; alfa-2, 0,72; beta, 0,75; gammaglobulina, 1,42.
Fenómeno LE (+). Anticuerpos antinucleares, positivos al 1 por 100. C³, 28 mg. por 100.
- d) **Radiografías.**—Tórax: Sin alteraciones.

3. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Se inicia tratamiento 40 mg/día de 6-metil-prednisolona, pero empieza con melenas, descendiendo el hematócrito al 10 por 100 y requiriendo transfusiones.

Tiene dos crisis convulsivas generalizadas y a continuación aparecen signos meníngicos manifiestos, hipertonia e hiperreflexia generalizadas.

Continúa con melenas, apreciándose unos niveles de **fibrinógeno sérico** de 38 mg. por 100, un **Fi-test** positivo al 1/80 y una cifra de plaquetas de 14.000. Se trata con heparina, fibrinógeno y transfusiones de sangre fresca, con lo que mejora durante unos días. Luego comienza con un cuadro febril, aislándose en el hemocultivo un estafilococo dorado coagulasa positivo.

A pesar de realizar tratamiento antibiótico intenso fallece a los veintiocho días de su ingreso.

4. ANATOMIA PATOLOGICA:

Autopsia 72 N 49 (F. J. D.).

Se trata de un lupus eritematoso diseminado con nefropatía lúpica, con cuerpos de Gross, neumonitis lúpica incipiente y vasculopatía hiperplástica necrotizante que es causa de hemorragia cerebral y digestiva. Endocarditis de Libman-Sacks. Sepsis por gram positivos (estafilococo dorado) que produce endocarditis bacteriana y abscesos renales, intestinales, cardíacos y cerebrales. Poliserositis (pleural, pericárdica y peritoneal (figs. de 79 a 92).

C A S O L - E - D - 3

P. C. M.—Sexo: Varón. Edad: 51 años. Ingreso: 2-III-1967.

Comienzo de los síntomas: Siete meses antes.

1. SINTOMAS Y EXPLORACION:

- a) **Fiebre.**—Sí.
- b) **Lesiones cutáneas.**—Exantema pruriginosos en miembros inferiores.
Eritema palmar.
Necrosis parcial en oreja izquierda.
- c) **Aparato locomotor.**—NORMAL.
- d) **Aparato digestivo.**—Hepatomegalia de 4-5 cm. por éstasis.
- e) **Aparato cardiovascular.**—Doble soplo aórtico.
Pulso celer.
Tensiones arteriales, 12/4.
- f) **Bazo y ganglios linfáticos.**—NORMALES.
- g) **Otros síntomas y signos.**—Orinas oscuras (primer síntoma).

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- a) **Hemograma.**—3.200.000 hematíes; 67 por 100 Hb; leucocitos, 7.800. (Fórmula: 58 S, 4 C, 1 E, 7 M, 30 L.) V. de S., 110/118. Plaquetas normales.
- b) **Función renal.**—Ccr, 45 ml/min. Crs, 1,36 mg. por 100.
Orina: Densidad, 1.012; reacción ácida; 0,30 gr/l. de proteinuria; hematuria y leucocituria intensa. Cilindros hialinos, hialino-granulosos y hemáticos.
- c) **Otros análisis.**—Espectro proteico: 7,84 gr. por 100 de proteínas totales, con 3,45 de albúmina; 0,32 de alfa-1; 0,60 de alfa-2; 0,67 de beta, y 2,80 de gammaglobulina.
Wasserman positivo.
Fenómeno L. E. (—).
Hemocultivo (—).
E. C. G.: Hipertrofia de V. I.
- d) **Radiografías.**—Tórax: Aumento de V. I. y éstasis pulmonar.

3. EVOLUCION Y TRATAMIENTO:

Es tratado con dieta hiposódica, esteroides y digital. Con ello mejora durante unos meses. Pero regresó en octubre de 1967 con intensa disnea y rápidamente hace un edema agudo de pulmón, falleciendo por insuficiencia cardíaca.

4. ANATOMIA PATOLOGICA:

A) Material biopsico.

Núm. 32.397 (biopsia renal) (F. J. D.).

RESUMEN: La afectación es fundamentalmente glomerular en forma de glomerulonefritis proliferativa preponderantemente intracapilar, pero localmente extracapilar. Además, en una arteriola se aprecia depósito fibrinoide en su pared (figs. 93 a 95).

Núm. 32.488 (biopsia de oreja) (F. J. D.).

RESUMEN: Se observa gran cantidad de capilares dilatados, en los cuales aparecen unas masas homogéneas P. A. S. positivos a modo de verruga que a veces se endotelizan y que otras se mezclan con células mononucleares. La peculiaridad de este depósito P. A. S. + y su forma del "yema" hacen que la imagen histológica sea similar a la que se observa en la púrpura de Moschcowitz.

B) Autopsia núm. 67 N 128 (F. J. D.).

Corazón aumentado a expensas de todas sus cavidades. La válvula aórtica aparece engrosada, fibrosa, capilarizada con focos edematosos y sobre su superficie, en ambas caras de las valvas, verrugas formadas por depósitos P. A. S. positivos y parcialmente calcificadas. En las zonas más superficiales pueden verse hematíes, pero no hay leucocitos polimorfonucleares ni bacterias, ni ulceraciones. En el miocardio, pequeños focos intersticiales de células redondas y en algunas zonas áreas irregulares de fibrosis y en otros puntos focos de degeneración vesicular de las fibras.

En los vasos de pequeño calibre de corazón, riñón, bazo, piel, pulmón y los de un ganglio simpático y pancreático se han encontrado trombos hialinos P. A. S. +. En los glomérulos renales aparecen trombos capilares en el polo vascular.

RESUMEN HISTOLOGICO: El cuadro corresponde a una endocarditis trombótica no bacteriana, de Libman-Sacks, con una angeitis sistémica, con aspecto similar a la que se ve en la púrpura de Moschowitz. Pese a la ausencia de fenómeno L. E. + y de cuerpos hematoxinófilos de Gross, se cataloga como un lupus eritematoso disseminado atípico, con angeitis.

B I B L I O G R A F I A

BIBLIOGRAFIA

1. KUSSMAUL, A., y MAIER, R.: Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienkrankung (Periarteritis nodosa) die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht.—*Deutscher Arch. Klin. Med.*; 1, 484, 1886.
2. OPHÜLS, W.: Periarteritis acuta nodosa.—*Arch. Int. Med.*; 32, 870, 1923.
3. WEGENER, F.: Ueber eine generalisierte septische Gefässerkrankungen.—*Verhandl. Deutsch. Path. Gesellsch.*; 29, 202, 1936.
4. CHURG, J., y STRAUSS, L.: Allergic granulomatosis, allergic angitis and Periarteritis nodosa.—*Am. J. Path.*; 27, 277, 1951.
5. ZEEK, P. M.: Periarteritis nodosa; critical review.—*Am. J. Clin. Path.*; 22, 777, 1952.
6. KNOWLES, H. C.; ZEEK, P. M., y BLANKENHORN, M. A.: Studies in necrotizing angitis.—IV. Periarteritis nodosa and Hipersensitivity angitis.—*Arch. Int. Med.*; 92, 789, 1953.
7. MC COMBS, R. P.: Systemic "allergic" Vasculitis.—Clinical and pathological relationships.—*J.A.M.A.*; 194, 1059, 1965.
8. ROSE, G. A., y SPENCER, H.: Polyarteritis nodosa.—*Quart. J. Med.*; 26, 43, 1957.
9. MOSKOWITZ, R. W.; BAGGENSTOSS, A. H., y SLOCUMB, C. H.: Histopathologic classification of Periarteritis nodosa: A study of 56 cases confirmed at necropsy.—*Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*; 38, 345, 1963.
10. ALARCON-SEGOVIA, D., y BROWN, A. L.: Classification and etiologic aspects of Necrotizing Angitis: An analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for Hipersensitivity in Polyarteritis nodosa.—*Mayo Clinic. Proc.*; 39, 205, 1964.
11. PEDRO-PONS, A.; ROZMAN, C.; SAN MIGUEL, J. G.; VIDAL, M. T., y CISCAR, F.: Patología y Clínica de las Colagenosis. Cap. III.—Ed. Toray, Barcelona, 1967.
12. OLIVA ALDAMIZ, H., y NAVARRO BERAESTEGUI, V.: Patología del riñón. Cap. XIII.—Colección "Noticias Médicas", Madrid, 1969.
13. MARTINEZ Y LOPEZ DE LETONA, J.: Las angitis necrotizantes. Tesis Doctoral, Madrid, 1973.
14. DAVSON, J.; BALL, J., y PLATT, R.: The Kidney in Periarteritis nodosa.—*Quart. J. Med.*; 17, 175, 1948.
15. MILLS, J. A.: Systemic Vasculitis.—En el libro "Dermatology in Internal Medicine", de Fitzpatrick, T. B. y cols. Cap. XXII (pág. 1481).—Ed. Mc. Graw Hill, New York, 1971.
16. GOMEZ ORBANEJA, J., y RODRIGUEZ PUCHOL, J.: Angitis cutáneas necrosantes.—En "Trabalhos dos IV Congressos de Dermatologia Ibero-Latino-Americano e Luso Espanhol" Pág. 260. Portugal, 1959.
17. ENGFELDT, B., y ZETTERSTRÖM, P.: Disseminated eosinophilic "collagen diseases".—*Acta Med. Scand.*; 153, 337, 1956.
18. KLINGER, H.: Grenzformen der Periarteritis nodosa.—*Frankfurt Ztschr. Path.*; 42, 445, 1931.
19. CARRINGTON, C. B., y LIEBOW, A. A.: Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type.—*Am. J. Med.*; 41, 497, 1966.
20. CASSAN, S. M.; COLES, D. T., y HARRISON, E. G.: The concept of limited forms of Wegener's granulomatosis.—*Am. J. Med.*; 49, 366, 1970.

21. SPEAR, G. S., y WALKER, W. G.: Letal midline granuloma (granuloma gangraenescens) at autopsy.—*Bull. John Hopkins Hosp.*; 99, 313, 1956.
22. FIENBERG, R.: Necrotizing granulomatosis and angitis of the lungs and its relationship to chronic pneumonitis of the cholesterol type.—*Am. J. Path.*; 29, 913, 1953.
23. FIENBERG, R.: Pathergic granulomatosis.—*Am. J. Med.*; 19, 829, 1955.
24. GIFFORD, R. H.: Corticosteroid therapy for Rheumatoid Arthritis.—*Med. Clin. of N. Am.*; 57, 1179, 1973.
25. BRONET, J. C.; CLAUVEL, J. P.; DANON, F.; KLEIN, M., y SELIGMANN, M.: Biologic and clinical significance of cryoglobulins.—*Am. J. Med.*; 57, 775, 1974.
26. HORTON, B. T.; MAGATH, T. B., y BROWN, G. E.: Undescribed form of arteritis of temporal vessels.—*Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*; 7, 700, 1932.
27. MOSCHCOWITZ, E.: An acute febrile pleiocromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillares: an undescribed disease.—*Arch. Int. Med.*; 36, 89, 1925.
28. LEVINE, S., y SHEARN, M. A.: Thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus.—*Arch. Int. Med.*; 113, 826, 1964.
29. UMLAS, J., y KAISER, J.: Thrombohemolytic thrombocytopenic purpura (TTP). A disease or a syndrome?—*Am. J. Med.*; 49, 723, 1970.
30. DAVIDSOHN, I., y NELSON, D. A.: The Blood. Methods used in the study of blood.—En el libro "Clinical Diagnosis by Laboratory Methods", de Davidsohn, I., y Henry, J. B.—Cap. IV.—15.^a ed. Ed. Saunders, Philadelphia, 1974.
31. BRITTIN, G. M., y BRECHER, G.: Instrumentation and automation in Clinical Hematology. *Prog. Hematol.*; 7, 299, 1971.
32. SHAW, T., y BENSON, E. S.: Renal function and its evaluation.—En el libro "Clinical Diagnosis by Laboratory Methods", de Davidsohn, I., y Henry, J. B.—Cap. III.—15.^a ed. Ed. Saunders, Philadelphia, 1974.
33. SCOTT, P. J., y HURLEY, P. J.: Demonstration of individual variation in constancy of 24-hour urinary creatinine excretion.—*Clin. Chim. Acta*; 21, 491, 1968.
34. BRADLEY, G. M., y BENSON, E. S.: Examination of the urine.—En el libro "Clinical Diagnosis by Laboratory Methods", de Davidsohn, I., y Henry, J. B.—Cap. II.—15.^a ed. Saunders, Philadelphia, 1974.
35. HENRY, J. B.: Clinical chemistry.—En el libro "Clinical Diagnosis by Laboratory Methods", de Davidsohn, I., y Henry, J. B.—Cap. IX.—15.^a ed. Saunders, Philadelphia, 1974.
36. ZINKAM, W. H., y CONLEY, C. L.: Some factors influencing the formation of L. E. cells.—*Bull. John Hopkins Hosp.*; 98, 102, 1956.
37. FRIOU, G. S.: Antinuclear antibodies. Diagnostic significance and methods.—*Arthritis Rheum.*; 10, 151, 1967 a.
38. GOCKE, D. J.; HSU, K.; MORGAN, G.; BOMBARDIERI, S.; LOCKSHIN, M., y CHRISTIAN, C. L.: Association between Polyarteritis and Australia Antigen.—*Lancet*; 2, 1149, 1970.
39. MC INTYRE, N., y HEATHCOTE, J.: The Laboratory in the diagnosis and management of viral hepatitis.—*Clinics in Gastroenterology*; 3, 317, 1974.
40. TEPLICK, J. G., y HASKIN, M. E.: Diagnóstico radiológico.—Sección VI.—Ed. esp.—Nueva Ed. Interamericana. México, 1972.
41. LEONARD, E. T. G.; JAKOBSON, H., y RINGQVIST, O. T. A.: Angiographic and clinicophysiology investigation of a case of Polyarteritis nodosa.—*Am. J. Med.*; 53, 242, 1972.
42. LUNA, L. C.: Manual of histologic staining methods.—3.^a ed.—Armed Forces Institute of Pathology, 1968.
43. MC CLUSKEY, R. T.; VASSALLI, P.; GALLO, G., y BALDWIN, D. S.: An immunofluorescent study of pathogenic mechanisms in glomerular diseases.—*New Eng. J. Med.*; 274, 695, 1966.
44. NUNN, R. E.: Electron microscopy, I y II.—Ed. Butterworths. Londres, 1970.
45. SIEGEL, S.: Non parametric statistics for the behavioral sciences.—Ed. Mc Graw Hill. New York, 1956.
46. FISHER, R. A.: Statistical methods for research workers.—Ed. Oliver and Boyd, Edimburgo, 1934.

47. MOOD, A. M.: Introduction to the theory of statistics.—Ed. Mc Graw Hill, New York, 1950.
48. TALBOTT, J. H.: Collagen-vascular diseases.—Cap. IV.—Ed. Grune and Stratton, New York, 1974.
49. FAGER, D. B.; BIGLER, J. A., y SIMONDS, J. P.: Polyarteritis nodosa in infancy and childhood.—*J. Pediat.*; 39, 65, 1951.
50. SINCLAIR, W., y NITSCH, E.: Polyarteritis nodosa of the coronary arteries: Report of a case in an infant with rupture of an aneurysm and intrapericardial hemorrhage.—*Am. Heart, J.*; 38, 898, 1949.
51. HENRY, M. J.; STOECKLE, H. G. E., y HOPPS, H. C.: Periarthritis nodosa in a 4-month-old infant unresponsive to penicillinase.—*Am. Heart. J.*; 60, 817, 1960.
52. LELONG, M.; VIALATTE, J.; LE TAN VINH, y DEBRAY, J.: Périartérite noueuse chez un nourrisson de 14 mois.—*Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris*; 67, 559, 1951.
53. WILMER, H. A.: Two cases of Periarthritis nodosa occurring in the first month of life.—*Bull. John Hopkins Hosp.*; 77, 275, 1945.
54. NUZUM, J. W., Jr., y NUZUM, J. W.: Polyarteritis nodosa: Statistical review of one hundred seventy-five cases from the literature and report of a "typical" case.—*Arch. Int. Med.*; 94, 942, 1954.
55. MILLER, H. G., y DALEY, R.: Clinical aspects of Polyarteritis nodosa.—*Quart. J. Med.*; 15, 225, 1946.
56. FROHNERT, P. P., y SHEPS, S. G.: Long-term follow-up study of Periarthritis nodosa.—*Am. J. Med.*; 43, 8, 1967.
57. GRIFFITH, G. C., y VURALL, I. L.: Polyarteritis nodosa: A correlation of clinical and post-mortem findings in seventeen cases.—*Circulation*; 3, 481, 1951.
58. SPIEGEL, R.: Clinical aspects of Periarthritis nodosa.—*Arch. Int. Med.*; 58, 993, 1936.
59. FRIEDBERG, C. K., y GROSS, L.: Periarthritis nodosa (necrotizing arteritis with a note on abdominal rheumatism) associated with rheumatic heart disease.—*Arch. Int. Med.*; 54, 170, 1934.
60. MIDDLETON, W. S., y MC CARTER, J. S.: The diagnosis of Periarthritis nodosa.—*Am. J. Med. Sci.*; 190, 291, 1935.
61. SAMPSON, M. S.; KURT, P. R.; EISSLER, M. D., y NAY, R. M.: Polyarteritis nodosa: A report of an unusual case.—*Ann. Int. Med.*; 30, 668, 1949.
62. BOYD, L. J.: The clinical aspects of Periarthritis nodosa.—*Bull. New York Med. Coll.*; 3, 32, 1940.
63. ARKIN, A.: A clinical and pathological study of Periarthritis nodosa; a report of five cases, one histologically healed.—*Am. J. Path.*; 6, 401, 1930.
64. SERGENT, J. S.; LOCKSHIN, M. D.; GOCKE, D. J., y CHRISTIAN, C. L.: Polyarteritis nodosa with and without persistent hepatitis-associated antigen: Long-term course in 21 patients.—*Arthritis Rheum.*; 16, 568, 1973.
65. TREPO, C. G.; THIVOLET, J., y PRINCE, A. M.: Australia Antigen and Polyarteritis nodosa.—*Am. J. Dis. Child.*; 123, 390, 1972.
66. BERBLINGER, W.: Schwere generalisierte Arteriitis bei Serumkrankheit des Menschen.—*Virch. Arch.*; 318, 515, 1950.
67. CLARK, E., y KAPLAN, B. I.: Endocardial, arterial and other mesenchymal alterations associated with serum disease in man.—*Arch. Path. (Chicago)*; 24, 458, 1937.
68. GELFAND, M. L., y ARONOFF, S.: Periarthritis nodosa. Possible relation to the increase usage of the sulfonamides.—*Ann. Int. Med.*; 30, 919, 1949.
69. GOODMAN, M. J.: Periarthritis nodosa with recovery: Report of an unusual case due to sensitivity to sulfadiazine.—*Ann. Int. Med.*; 28, 181, 1948.
70. ADELSON, L.: Periarthritis nodosa in infancy: Report of a case following allergic reactions to penicillin.—*J. Pediat.*; 39, 346, 1951.
71. MILLER, H. G.; HOYT, J. C., y POLLACK, B. E.: Bilateral renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome, associated with lesions of Polyarteritis nodosa.—*Am. J. Med.*; 17, 856, 1954.
72. MILLER, H. G., y NELSON, M. G.: Periarthritis developing during antibiotic therapy with arsenicals: Case report.—*Lancet*; 2, 200, 1945.

73. RICH, A. R.: Hypersensitivity to iodine as a cause of Periarthritis nodosa.—*Bull. John Hopkins Hosp.*; 77, 43, 1945.
74. CITRON, B. P.; HALPERN, M.; Mc CARRON, M.; LUNDBERG, G. D.; Mc CORMICK, R.; PINCUS, I. J.; TATTER, D., y HAVERBACK, B. S.: Necrotizing angitis associated with drug abuse.—*New Eng. J. Med.*; 283, 1003, 1970.
75. RICH, A. R., y GREGORY, J. E.: The experimental demonstration that Periarthritis nodosa is a manifestation of hypersensitivity.—*Bull. John Hopkins Hosp.*; 72, 65, 1943.
76. HAWN, C. V. Z., y JANEWAY, C. A.: Histological and serological sequences in experimental hypersensitivity.—*J. Exp. Med.*; 85, 571, 1947.
77. FRENCH, A. J., y WELLER, C. V.: Interstitial myocarditis following clinical and experimental use of sulfonamide drugs.—*Am. J. Path.*; 18, 109, 1942.
78. GRUBER, G. B.: Zur Frage der Periarthritis nodosa mit besonderer Berücksichtigung der Gallenblasen und Nieren-Beteiligung.—*Virch. Arch. Path. Anat.*; 258, 441, 1925.
79. ZEEK, P. M.: Periarthritis nodosa and other forms of necrotizing angitis.—*New Eng. J. Med.*; 248, 764, 1953.
80. SYMERS, W. ST. C.: Necrotizing pulmonary arteriopathy associated with pulmonary hypertension.—*J. Clin. Path.*; 5, 36, 1952.
81. SELYE, H., y PENZ, E. L.: Pathogenetical correlations between Periarthritis nodosa, renal hypertension and rheumatic lesions.—*Canad. Med. Ass.*; 49, 264, 1943.
82. LARAGH, J. H.: Vasoconstriction-Volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles.—*Am. J. Med.*; 55, 261, 1973.
83. PARONETTO, F., y STRAUSS, L.: Immunocytochemical observations in Periarthritis nodosa.—*Ann. Int. Med.*; 56, 289, 1962.
84. LACHMANN, P. J.; MULLER-EBENHARD, H. J.; KUNKEL, H. G., y PARONETTO, F.: The localization of in vivo bound complement in tissue sections.—*J. Exp. Med.*; 115, 63, 1962.
85. COCHRANE, C. G., y KOFFLER, D.: Immune complex disease in experimental animals and man.—*Advances in Immunology*; 16, 185, 1973.
86. YUST, I.; SCHWARTZ, J., y DREYFUSS, F.: A cytotoxic serum factor in Polyarteritis nodosa and related conditions.—*Am. J. Med.*; 48, 472, 1970.
87. DIXON, F. J.; VAZQUEZ, J. J.; WEIGLE, W. O., y COCHRANE, C. G.: Pathogenesis of serum sickness.—*Arch. Path.*; 65, 18, 1958.
88. GERLACH, W.: Citado por Talbott, J. H. (Ref. núm. 48).
89. MOWREY, F. H., y LUNDBERG, E. A.: The clinical manifestations of essential polyangiitis (Periarthritis nodosa) with emphasis on the hepatic manifestations.—*Ann. Int. Med.*; 40, 1145, 1954.
90. WOLD, L. E., y BAGGENSTOSS, A. H.: Gastrointestinal lesions of Periarthritis nodosa.—*Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*; 24, 28, 1949.
91. LECLUYSE, R.: Deux cas de Périartérite noueuse à manifestations digestives dominantes.—*Acta Clin. Belg.*; 8, 536, 1953.
92. GLASSMAN, E., y SKERRETT, P. V.: Rupture of an intrahepatic aneurysm due to Polyarteritis nodosa.—*Am. J. Med.*; 28, 143, 1960.
93. FRENCH, G.: Polyarteritis nodosa presenting as acute diabetes mellitus.—*Brit. Med. J.*; 1, 1262, 1953.
94. HALL, J. W.; SUN, S., y MACKLER, W.: Arteritis of the appendix.—*Arch. Path.*; 50, 240, 1950.
95. WASSERMANN, F.; KROSNICK, A., y TUMEN, H.: Necrotizing angitis associated with chronic ulcerative colitis.—*Am. J. Med.*; 17, 736, 1954.
96. JERNSTROM, P., y STASLEY, J.: Acute ulcerative enteritis due to Polyarteritis: a diagnostic dilemma.—*J. A. M. A.*; 148, 544, 1952.
97. PLACHTA, A., y SPEER, F. D.: Periarthritis nodosa with unusual liver involvement and hypotension: Review of Literature and report of a case.—*Bull. N. York M. Coll.*; 15, 79, 1952.
98. HARRIS, A. W.; LYNCH, G. W., y O'HARE, J. P.: Periarthritis nodosa.—*Arch. Int. Med.*; 63, 1163, 1939.
99. SIGUIER, F.: Maladies vedettes.—Ed. Masson; Paris, 1957.

100. BRAVERMAN, I. M.: Skin signs of Systemic Disease. — Cap. VIII. — Saunders, Co.—Philadelphia, 1970.
101. KETRON, L. W., y BERNSTEIN, J. C.: Cutaneous manifestations of Periarthritis nodosa.—*Arch. Dermat. Syph.*; 40, 929, 1939.
102. BOREN, R. J., y EVERETT, M. A.: Cutaneous vasculitis in mother and infant.—*Arch. Dermat.*; 92, 568, 1965.
103. GRESHAM, G. A., y PHEAR, D. N.: Gangrene of the fingers in Periarthritis nodosa.—*Am. J. Med.*; 23, 671, 1957.
104. RATTNER, H.; RODIN, H., y SICKLEY, J. F.: Erytema multiforme with a histologic picture of Periarthritis nodosa.—*Arch. Dermat. Syph.*; 65, 742, 1952.
105. ROGER, H.; POURSIENES, Y., y ROGER, J.: La Périartérite noueuse (maladie de Kussmaul); ses manifestations neurologiques.—*Ann. de Med.*; 54, 22, 1953.
106. LOVSHIN, L. L., y KERNOHAN, J. W.: Peripheral neuritis in Periarthritis nodosa: a clinicopathologic study.—*Arch. Int. Med.*; 82, 321, 1948.
107. CONTRATTO, A. W.: Periarthritis nodosa; report of two cases, one with special reference to sensitivity factors.—*Arch. Int. Med.*; 80, 567, 1947.
108. LOGUE, R. B., y MULLINS, F.: Polyarteritis nodosa; report of eleven cases with review of recent literature.—*Ann. Int. Med.*; 24, 11, 1946.
109. DARMADY, E. M.; GRIFFITHS, W. J.; SPENCER, H.; MATTINGLY, D.; STRANAK, E., y DE WARDENER, H. E.: Renal tubular failure associated with Polyarteritis nodosa.—*Lancet*; 1, 378, 1955.
110. KRUPP, M. A.: Urinary sediment in visceral angitis (Periarthritis nodosa, Lupus erythematosus, Libmann-Sacks disease); quantitative studies.—*Arch. Int. Med.*; 71, 54, 1943.
111. COLE, L. R.: Periarthritis nodosa: report of a case with characteristic urinary sediment.—*J. A. M. A.*; 149, 649, 1952.
112. SCHREINER, G. E.: Some observations on telescoped urinary sediments.—*Ann. Int. Med.*; 42, 826, 1955.
113. RALSTON, D. E., y KVALE, W. F.: The renal lesions of Periarthritis nodosa.—*Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*; 24, 18, 1949.
114. WILENS, S. L., y GLYNN, J.: Hypertensive and non-hypertensive Periarthritis nodosa.—*Arch. Int. Med.*; 88, 51, 1951.
115. DIAZ-RIVERA, R. S., y MILLERS, A. J.: Periarthritis nodosa; a clinicopathological analysis of seven cases.—*Ann. Int. Med.*; 24, 420, 1946.
116. SYMMERS, W. ST. C., y GILLET, R.: Polyarteritis nodosa associated with malignant hypertension, disseminated platelet thrombosis, "wire-loop" glomeruli, pulmonary silicotuberculosis and sarcoidosis-like lymphadenopathy.—*Arch. Path.*; 52, 489, 1951.
117. RICHARDSON, J.: Connective Tissue Disorders.—Blackwell Sc. Pub.; Oxford, 1963.
118. MC CALL, M., y PENNOCK, J. W.: Periarthritis nodosa: our present knowledge of the disease.—*Ann. Int. Med.*; 21, 628, 1944.
119. FRIEDMANN, H. H.; SCHWARTZ, S.; TRUBEK, M., y STEINBROKER, O.: The "pararheumatic" arthropathies.—*Ann. Int. Med.*; 38, 732, 1953.
120. JONES, G. M., Jr.: Periarthritis nodosa with case reports.—*Ann. Int. Med.*; 16, 920, 1942.
121. LOWMANN, E. W.: Joint and neuromuscular manifestations of Periarthritis nodosa.—*Ann. Rheum. Dis.*; 11, 146, 1952.
122. BALL, J.: Rheumatoid arthritis and Polyarteritis nodosa.—*Ann. Rheum. Dis.*; 13, 277, 1954.
123. ROTES QUEROL, J.; SUROS, J., y LIENCE, E.: Poliartritis crónica progresiva tratada con prednisona. Neuropatía periférica, Panarteritis nodosa y muerte. Presentación de un caso.—*Med. Clin. (Barcelona)*; 23, 113, 1959.
124. COHEN, M. B.; KLINE, B. S., y JOUNG, A. M.: The clinical diagnosis of Periarthritis nodosa.—*J. A. M. A.*; 107, 1555, 1936.
125. VAN BOGAERT, L., y RADEMECKER, M. A.: Périartérite noueuse simulant une polymyosite aigüe.—*Rev. Neurol.*; 86, 245, 1953.

126. HOLLENHORST, R. W., y HENDERSON, J. W.: The ocular manifestations of the diffuse collagen diseases.—*Am. J. Med. Sci.*; 221, 211, 1951.
127. BLACKBURN, C. R.: Periarthritis nodosa simulating eosinophilic leukemia.—*Am. J. Med. Sci.*; 220, 313, 1950.
128. FRIEDENTHAL, M., y CAGAN, R. N.: Periarthritis nodosa associated with the use of proprietary mercurial preparation. (A case with serial electrophoretic patterns).—*Am. Pract.*; 3, 218, 1952.
129. LOHSE, R.: Zur klinischen Diagnose der Periarthritis nodosa. — *Dtsch. Med. Wochschr.*; 77, 47, 1952.
130. HAMBURGER, J.; RICHET, G.; CROSNIER, J.; FUNCK-BRETANO, J. L.; ANTOINE, B.; DUCROT, H.; MERY, J. P., y MONTERA, H.: Nefrologia. Sexta parte. Cap. II. Ed. Toray, Barcelona, 1967.
131. HEPTINSTALL, R. H.: Pathology of the Kidney. Cap. 18. Little, Brown and Co.; Boston, 1966.
132. HERNANDO AVENDAÑO, L.; NAVARRO BERASTEGUI, V., y RODICIO DIAZ, J. L.: Afectación renal en las enfermedades sistémicas.—En el libro "Las glomerulonefritis", dirigido por J. Botella.—Ed. Científico-Médica; Madrid-Barcelona, 1973.
133. PARKER, H. L., y KERNOHAN, J. W.: The central nervous system in Periarthritis nodosa. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*; 24, 43, 1949.
134. HOLSINGER, D. R.; OSMUNDSON, P. J., y EDWARDS, J. E.: The heart in Periarthritis nodosa.—*Circulation*; 25, 610, 1962.
135. DAHL, E. V.; BAGGENSTOSS, A. H., y DEWEERD, J. H.: Testicular lesions of Periarthritis nodosa, with special reference to diagnosis.—*Am. J. Med.*; 28, 222, 1960.
136. FLEMING, R. J., y STERN, L. Z.: Multiple intraparenchymal renal aneurysms in Polyarteritis nodosa.—*Radiology*, 84, 100, 1965.
137. SESTOF, L.; POULSEN, H., y WINKLER, K.: Collagen disease debuting as acute hepatitis. *Scand. J. Gastroent.*; 6, 495, 1971.
138. ROBINS, J. M., y BOOKSTEIN, J. J.: Regressing aneurysms in Periarthritis nodosa: a report of three cases.—*Radiology*; 104, 39, 1972.
139. KOFF, R. S.; WIDRICH, W. C., y ROBBINS, A. H.: Necrotizing angitis in a methamphetamine user with hepatitis B. Angiographic diagnosis, five month follow-up results and localization of bleeding site.—*N. Eng. J. Med.*; 288, 946, 1973.
140. BOYD, L. J.: Pulmonary manifestations of Periarthritis nodosa.—*Bull. N. York M. Coll.*; 7, 94, 1944.
141. KAMPMEIER, R. H., y SHAPIRO, J. L.: Diffuse and sometimes recurrent course of diffuse arteritis: Observations and report of a patient observed for twenty-one years.—*Arch. Int. Med.*; 92, 856, 1953.
142. GOLDING, D. N.: Polyarteritis presenting with leg pains.—*Brit. Med. J.*; 1, 277, 1970.
143. BAGGENSTOSS, A. H.; SCHICK, R. M., y POLLEY, H. F.: The effect of cortisone on the lesions of Periarthritis nodosa.—*Am. J. Path.*; 27, 537, 1951.
144. MUNDY, W. L.; WALKER, W. G.; BICKERMANN, H. A., y BECK, G. J.: Periarthritis nodosa: Report of a case treated with ACTH and cortisone.—*Am. J. Med.*; 11, 630, 1951.
145. DRURY, M. I.; HICKEY, M. D., y MALONE, J. P.: A case of Polyarteritis nodosa treated with cortisone.—*Brit. Med. J.*; 2, 1487, 1951.
146. EHRENHEICHT, T., y OLMSTEAD, E. W.: Malignant hypertension following administration of cortisone in Periarthritis nodosa.—*Arch. Path.*; 52, 145, 1951.
147. KLEIN, S. P.: Periarthritis nodosa: A study of chronicity and recovery with report of two cases.—*Arch. Int. Med.*; 84, 983, 1949.
148. HARKAVY, J.: Vascular Allergy III.—*J. Allergy*; 14, 507, 1942.
149. WILSON, K. S., y ALEXANDER, H. L.: The relation of Periarthritis nodosa to bronchial asthma and other forms of human hypersensitiveness.—*J. Lab. and Clin. Med.*; 30, 195, 1945.
150. RÖSSLE, R.: Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen, mit besonderes Berücksichtigung der rheumatischen Gefässentzündungen.—*Virch. Arch. J. Path. Anat.*; 288, 780, 1933.

151. SMITH, J. E.: Disseminated focal necrosis with eosinophilia and arteritis in a case of asthma (Löffler syndrome).—*J. Path. and Bact.*; 60, 489, 1948.
152. FEINBERG, A. R.; FEINBERG, S. M., y LEE, F.: Leukocytes and hypersensitivity reactions. Eosinophil response in skin windows to ragweed extracts, histamine and compound 48/80 in atopic and non-atopic individuals.—*J. Allergy*; 40, 73, 1967.
153. LACHMANN, P. J.; KAY, A. B., y THOMPSON, R. A.: The chemotactic activity for neutrophil and eosinophil leukocytes on the trimolecular complex of the 5th, 6th and 7th components of human complement (C567) prepared in free solution by "reactive lysis" procedure.—*Immunology*; 19, 895, 1970.
154. ZUCKER-FRANKLIN, D.: Eosinophil function and disorders.—*Advances Int. Med.*; 19, 1, 1974.
155. BASTEN, A.; BAYER, M. H., y BEESON, P. B.: Mechanism of eosinophilia I. Factors affecting the eosinophil response of rats to *Trichinella spiralis*.—*J. Exp. Med.*; 131, 1271, 1970.
156. HUNTLEY, C. C., y COSTAS, M. C.: Eosinophilia and agammaglobulinemia. — *Pediatrics*; 36, 425, 1965.
157. BASTEN, A., y BEESON, P. B.: Mechanism of eosinophilia II. Role of the lymphocyte. — *J. Exp. Med.*; 131, 1288, 1970.
158. COHEN, S., y WARD, P. A.: In vitro and in vivo activity of a lymphocyte and immune complex-dependent chemotactic factor for eosinophils.—*J. Exp. Med.*; 133, 133, 1971.
159. BAYER, M. H.; BASTEN, A., y BEESON, P. B.: Mechanism of eosinophilia III. Suppression of eosinophilia by agents known to modify immune responses.—*Blood*; 36, 458, 1970.
160. VOOG, R.; MATIN, H.; COUDERC, P., y CABANEL, G.: Les angéites nécrosantes. — *Sem. Hôp. (Paris)*; 46, 3451, 1970.
161. SOKOLOV, R. A.; RACHMANINOFF, N., y KAINE, H. D.: Allergic granulomatosis.—*Am. J. Med.*; 32, 131, 1962.
162. DIEBOLD, J.; AUTEBI, L.; KALIFAT, R. S.; BERNADOU, A.; DE LANGENHAGEN, B., y REYNES, M.: Angéite allergique granulomateuse avec manifestations cardiaques et pulmonaires prédominantes.—*Presse Méd.*; 77, 1211, 1969.
163. JIMENEZ DIAZ, C.: Tratado de la Práctica Médica. Tomo I, 1.^a parte (Enfermedades del Aparato Respiratorio).—Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1959.
164. REEDER, W. H., y GOODRICH, B. S.: Pulmonary infiltration with eosinophilia (P. I. E. syndrome).—*Ann. Int. Med.*; 36, 1217, 1952.
165. MERCHANTE, A.; SAIZ, F.; COLOME, J. A.; GALLARDO, J., y DIAZ FERNANDEZ, A. J.: Infiltrados pulmonares con eosinofilia.—*Rev. Clin. Esp.*; 137, 277, 1975.
166. ALCALA - SANTAELLA, R.; OLIVA ALDAMIZ, H.; NAVARRO BERAESTEGUI, V., y RIVAS MANGA, M. C.: Asma, polineuritis y lesiones cutáneas con eosinofilia.—*Bol. F. J. Diaz*; 1, 577, 1969.
167. MEDREA, B.; PAPILIAN, V. V., y BICA-MARIN, M.: Angéite granulomateuse "allergique". *Sem. Hôp. (Paris)*; 45, 2177, 1969.
168. LÖFFLER, W.: Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie. — *Schweiz. Med. Wehnschr.*; 66, 817, 1936.
169. ROBERTS, W. C.; LIEGLER, D. G., y CARBONE, P. P.: Endomyocardial disease and eosinophilia. A clinical and pathologic spectrum.—*Am. J. Med.*; 46, 28, 1969.
170. ODEBERG, B.: Eosinophilic leukemia and disseminated eosinophilic collagen disease. A disease entity?—*Acta Med. Scand.*; 177, 129, 1965.
171. BENVENISTI, D. S., y ULTMANN, J. E.: Eosinophilic leukemia: Report of five cases and review of the literature.—*Ann. Int. Med.*; 71, 731, 1969.
172. PIERCE, L. E.; HOSSEIMAN, A. H., y CONSTANTINE, A. B.: Disseminated eosinophilic collagen disease.—*Blood*; 29, 540, 1967.
173. KARLE, H., y VIDEBACK, A.: Eosinophilic leukemia or a collagen disease with eosinophilia. *Danish M. Bull.*; 13, 41, 1966.
174. GRUENWALD, H.; KIOSSOGLU, K. A.; MITUS, W. J., y DAMESHEK, W.: Philadelphia chromosome in eosinophilic leukemia.—*Am. J. Med.*; 39, 1003, 1965.
175. KAUER, G. L., y ENGLE, R. L.: Eosinophilic leukemia with Ph'-positive cells.—*Lancet*; 2, 1340, 1964.

176. GOH, K.; SWISCHER, S. N., y ROSENBERG, C. A.: Cytogenetic studies of eosinophilic leukemia and chronic myelocytic leukemia.—*Ann. Int. Med.*; 62, 80, 1965.
177. WEILL-BOUISSON, M.; BATZENSCHLAGER, A.; KIFFER, A., y TOUSSAINT, P.: Granulomatose allergique. A propos d'un granulome pseudotumoral de l'antré pylorique avec localisations extradigestives.—*Presse Méd.*; 71, 53, 1963.
178. WEGENER, F.: Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren.—*Beitr. Path. Anat.*; 102, 36, 1939.
179. GODMAN, G. C., y CHURG, J.: Wegener's granulomatosis. Pathology and review of the literature.—*Arch. Path.*; 58, 533, 1954.
180. WALTON, E. W.: Giant-cell granuloma of respiratory tract (Wegener's granulomatosis).—*Brit. Med. J.*; 2, 265, 1958.
181. TUHY, J. E.; MAURICE, G. L., y NILES, N. R.: Wegener's granulomatosis.—*Am. J. Med.*; 25, 638, 1958.
182. MC DONALD, J. B., y EDWARDS, R. W.: Wegener's granulomatosis. A triad.—*J. A. M. A.*; 173, 1205, 1960.
183. ROBACK, S. A.; HERDMAN, R. C.; HOYER, J., y GOOD, R. A.: Wegener's Granulomatosis in a Child.—*Am. J. Dis. Child.*; 118, 603, 1969.
184. FELDMAN, F.; FINK, H., y GRUEZO, Z.: Wegener's Granulomatosis.—*Am. J. Dis. Child.*; 112, 587, 1966.
185. BIEGEL, A. A., y KRUMHOLZ, R. A.: An immunoglobulin abnormality in pulmonary emphysema.—*Am. Rev. Resp. Dis.*; 97, 217, 1968.
186. WOCHNER, R. D.: Hypercatabolism of normal IgG: an unexplained immunoglobulin abnormality in the connective tissue diseases.—*J. Clin. Invest.*; 49, 545, 1970.
187. FAUCI, A. S.; WOLFF, S. M., y JOHNSON, J. S.: Effect of cyclophosphamide upon the immune response in Wegener's Granulomatosis.—*New Eng. J. Med.*; 285, 1473, 1971.
188. NOVACK, S. N., y PEARSON, C. M.: Cyclophosphamide therapy in Wegener's Granulomatosis.—*N. Eng. J. Med.*; 284, 938, 1971.
189. HERBERTS, G.; HILLERDAL, O., y RANSTRÖM, S.: Rhinitis, sinusitis and otitis as initial symptoms in Periarteritis nodosa.—(Wegener's granulomatosis).—*Acta oto-laryng.*; 48, 205, 1957.
190. BLATT, I. M., y LAWRENCE, M.: Otologic manifestations of fatal granulomatosis of respiratory tract. Letal midline granuloma.—Wegener's granulomatosis.—*Arch. Otolaring.*; 73, 639, 1961.
191. STERNBERG, T. H.; REYNOLDS, J., y ZEILENGA, R. H.: Pathergic granulomatosis. Report of two cases formerly designated Wegener's granulomatosis and malignant granuloma of the face.—*Arch. Dermatol.*; 75, 368, 1957.
192. FAHEY, J.; LEONARD, E.; CHURG, J., y GODMAN, G.: Wegener's granulomatosis.—*Am. J. Med.*; 17, 168, 1954.
193. RICHARDS, B. T.; RAZAVI, M., y LEFTWICH, W. B.: Wegener's granulomatosis with severe hemoptysis.—*Am. Rev. Resp. Dis.*; 85, 890, 1962.
194. FRASER, R. G., y PARE, J. A. P.: Diagnosis of diseases of the chest.—Cap. XI.—Saunders, Co.; Philadelphia, 1970.
195. MC GREGOR, M. B. B., y SANDLER, G.: Wegener's granulomatosis. A clinical and radiological survey.—*Brit. J. Radiol.*; 37, 430, 1964.
196. ALLEN, A. R., y MOEN, C. W.: Wegener's granulomatosis. Case report and evaluation of the diagnostic techniques used in disease of the chest.—*J. Thorac. Cardio. Surg.*; 49, 388, 1965.
197. BUDZILOVICH, G. N., y WILENS, S. L.: Fulminating Wegener's granulomatosis.—*Arch. Path.*; 70, 653, 1960.
198. EVANS, D. W., y HALLEY, J. B. W.: Wegener's granulomatosis; report of a patient surviving four and a half years.—*J. Clin. Path.*; 16, 215, 1963.
199. FRED, H. L.; LYNCH, E. C.; GREENBERG, S. D., y GONZALEZ-ANGULO, A.: A patient with Wegener's granulomatosis exhibiting unusual clinical and morphologic features.—*Am. J. Med.*; 37, 311, 1963.
200. STRAATSMA, B. R.: Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis.—*Am. J. Ophth.*; 44, 789, 1957.

201. FRAYER, W. C.: The histopathology of perilimbal ulceration in Wegener's granulomatosis. *Arch. Ophth.*; 64, 58, 1960.
202. KINNEY, V. R.; OLSEN, A. M.; HEPPER, N. G. G., y HARRISON, E. G.: Wegener's granulomatosis. Report of two cases and brief review.—*Arch. Int. Med.*; 108, 269, 1961.
203. DRACHMANN, D. A.: Neurological complications of Wegener's granulomatosis.—*Arch. Neurol. and Psychiat.*; 8, 145, 1963.
204. CHOMET, B.; PILZ, C. G.; VOSTI, G., y LEVINE, V.: Case of Wegener's granulomatosis.—*Arch. Path.*; 66, 100, 1958.
205. LEVINE, H., y MADDEN, T. J.: Wegener's granulomatosis. Report of a case.—*Am. Heart J.*; 53, 632, 1957.
206. GORDON, G. B.; GECHMAN, E.; ROSENGARTEN, R., y NEPTUNE, A. P.: Wegener's granulomatosis.—*Ann. Int. Med.*; 47, 1260, 1957.
207. MC ILLVANIE, S. K.: Wegener's granulomatosis. Successful treatment with chlorambucil.—*J. A. M. A.*; 197, 90, 1966.
208. KASSEL, S. H.; ECHEVARRIA, R. A., y GUZZO, F. P.: Midline malignant reticulosis (so called letal midline granuloma).—*Cancer*; 23, 920, 1969.
209. CHATILLON, J.; RUTISHAUSER, E., y MORARD, J. C.: L'angéite de Wegener.—*Rev. franç. Etud. Clin. Biol.*; 1, 418, 1956.
210. EICHEL, B. S.; HARRISON, E. G.; DEVINE, K. D.; SCANLON, P. W., y BROWN, H. A.: Primary lymphoma of the nose, including a relationship to letal midline granuloma.—*Am. J. Surg.*; 112, 597, 1966.
211. CYR, D. P., y MEHTA, V. B.: Disseminated intravascular clotting. — *Med. Clin. N. Am.*; 53, 301, 1969.
212. NIELSEN, K.; CHRISTIANSEN, I., y JENSEN, E.: Wegener's granulomatosis.—A survey of three cases.—*Acta Med. Scand.*; 181, 577, 1967.
213. HOLLANDER, D., y MANNING, R. T.: The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis.—*Ann. Int. Med.*; 67, 393, 1967.
214. LANSDOWN, F. S.: Necrotizing granuloma of the lung.—*Am. Rev. Resp. Dis.*; 97, 722, 1968.
215. LANSDOWN, F. S.: Necrotizing granuloma of the lung. A case with pathologic features suggesting Wegener's granuloma.—*Am. Rev. Resp. Dis.*; 84, 422, 1961.
216. CAPIZZI, R. L., y BERTINO, J. R.: Methotrexate therapy of Wegener's granulomatosis.—*Ann. Int. Med.*; 74, 74, 1971.
217. BOURONOCLOA, B. A.; SMITH, E. J., y CUPPAGE, F. E.: Treatment of Wegener's granulomatosis with Imuran.—*Am. J. Med.*; 42, 314, 1967.
218. NORTON, W. L.; SUKI, W., y STRUNK, S.: Combined corticosteroid and azathioprine therapy in two patients with Wegener's granulomatosis.—*Arch. Int. Med.*; 121, 554, 1968.
219. MIRRA, J. M.: Aortitis and Malacoplakia-like lesions of the brain in association with neonatal herpes simplex.—*Am. J. Clin. Path.*; 56, 104, 1971.
220. LICHTENSTEIN, L., y FOX, L. S.: Necrotizing arterial lesions resembling those of Periarthritis nodosa and focal visceral necrosis following administration of sulfatiazole.—*Am. J. Path.*; 22, 665, 1946.
221. FRENCH, A. J.: Hypersensitivity in pathogenesis of histopathologic changes associated with sulfonamide chemotherapy.—*Am. J. Path.*; 22, 679, 1946.
222. KEMPER, J. W.; BAGGENSTOSS, A. H., y SLOCUMB, C. H.: The relationship between therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in Rheumatoid Arthritis.—*Ann. Int. Med.*; 46, 831, 1957.
223. GIBSON, P. C., y QUINLAN, J. T.: Periarthritis nodosa in thiourea therapy.—*Lancet*; 2, 108, 1945.
224. SAN ROMAN TERAN, C.: Bleomicina: Alteraciones pulmonares.—Tesina de Licenciatura.—Madrid, 1975.
225. ROITT, I. M.: Inmunología esencial.—Cap. VI.—2.ª ed. esp. Jims, Barcelona, 1975.
226. ZEEK, P. M.; SMITH, C., y WEETER, J. C.: Studies on Periarthritis nodosa III.—Differentiation between vascular lesions of Periarthritis nodosa and of hypersensitivity.—*Am. J. Path.*; 24, 889, 1948.

227. O'DUFFY, J. D.; SHERBAL, A. L.; REIDBORD, H. E., y MC CORMACK, L. J.: Necrotizing angitis: Clinical review of 27 autopsied cases.—*Cleveland Clin. Quart.*; 32, 87, 1965.
228. SCHÖNLEIN, J. L.: Citado por Talbott, J. H. (Refer. 48).
229. OLIVA ALDAMIZ, H., y NAVARRO BERAESTEGUI, V.: Patología del riñón.—Cap. XIV.—Colección Noticias Médicas, Madrid, 1969.
230. HENOCHE, E.: Citado por Talbott, J. H. (Refer. núm. 48).
231. HEPTINSTALL, R. H.: Pathology of the kidney.—Cap. XII.—Little, Brown y Co., Boston, 1966.
232. ALLEN, D. M.; DIAMOND, L. K., y HOWELL, D. A.: Anaphylactoid purpura in children (Schönlein-Henoch syndrome): Review with a follow-up of the renal complications.—*A. M. A. J. Dis. Child.*; 99, 833, 1960.
233. BARIÉTY, J.; LAGRUE, G.; SAFAR, M.; HESSE, J. CH., y MILLIEZ, P.: Le syndrome néphrotique des purpuras rhumatoïdes.—*Sem. Hôp. (Paris)*; 40, 1409, 1964.
234. STERKY, G., y THILEN, A.: A study on the onset and prognosis of acute vascular purpura (the Schönlein-Henoch syndrome) in children.—*Acta Paediat.*; 49, 217, 1960.
235. ROBERTS, F. B.; SLATER, R. J., y LASKI, B.: The prognosis of Henoch-Schönlein nephritis.—*Canad. Med. Ass. J.*; 87, 49, 1962.
236. BALLARD, H. S.; EISINGER, R. P., y GALLO, G.: Renal manifestations of the Henoch-Schönlein syndrome in adults.—*Am. J. Med.*; 49, 328, 1969.
237. BYWATERS, E. G. L.; ISDALE, I., y KEMPTON, J. J.: Schönlein-Henoch purpura: Evidence for a group A-beta-hemolytic streptococcal aetiology.—*Quart. J. Med.*; 26, 161, 1957.
238. VERNIER, R. L.; WORTHEN, H. G.; PETERSON, R. D.; COLLE, E., y GOOD, R. A.: Anaphylactoid purpura: I Pathology of the skin and kidney and frequency of streptococcal infection.—*Pediatrics*, 27, 181, 1961.
239. ACKROYD, J. F.: Allergic purpura including purpura due to foods, drug and infections.—*Am. J. Med.*; 14, 605, 1953.
240. LANE, M. J.: Vaccination and Henoch-Schönlein purpura.—*N. Eng. J. Med.*; 280, 781, 1969.
241. VILLAMOR LEON, J.; GONZALEZ BARON, M.; DEL POZO, J.; ARIAS, M.^a C., y RAMOS, A.: Nefropatía del síndrome de Schönlein-Henoch.—*Med. Clin. (Barcelona)*; 58, 191, 1972.
242. GOTTLIEB, A. L.: Allergic purpura. En el libro "Hematology" de Williams, W. J., y cols.—Mc Graw Hill, N. York, 1972.
243. KUMAR, P. J., y DAWSON, A. M.: Vasculitis of alimentary tract.—*Clin. Gastroent.*; 1, 719, 1972.
244. BALF, C. L.: The alimentary lesion in anaphylactoid purpura.—*Arch. Dis. Child.*; 26, 20, 1951.
245. CREAM, J. J.; GUMPEL, J. M., y PEACHEY, R. D.: Schönlein-Henoch purpura in the adult. A study of 77 adults with anaphylactoid or Schönlein-Henoch purpura.—*Quart. J. Med.*; 39, 461, 1970.
246. BOYLE, J. A., y BUCHANAN, W. W.: Reumatología clínica.—Cap. XIII.—Ed. esp. Marín, Barcelona, 1972.
247. DEL RIO, G., y ROZMAN, C.: Nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch.—*Rev. Clin. Esp.*; 86, 88, 1962.
248. OSLER, W.: Citado por Heptinstall, R. H. (Refer. núm. 231).
249. LEWIS, I. C., y PHILPOTT, M. G.: Neurological complications in the Schönlein-Henoch syndrome.—*Arch. Dis. Child.*; 31, 369, 1956.
250. CUNLIFFE, W. J.; DODMAN, B.; HOLMES, R. L., y FOSTER, R. A.: Local fibrinolytic activity in patients with cutaneous vasculitis.—*Brit. J. Dermatol.*; 84, 420, 1971.
251. JONES, N. F.; CREAMER, B., y GIMLETTE, T.: Hypoproteinemia in anaphylactoid purpura.—*Brit. Med. J.*; 2, 1166, 1966.
252. MASSIMO, L.; GIORDANO, S., y BONZANO, A.: La sindrome di Schönlein-Henoch. Studio di 97 casi osservati nella Clinica Pediatrica dell'Università di Genova dal 1942 al 1963.—*Minerva Pediat.*; 17, 53, 1965.
253. GAIRDNER, D.: The Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura).—*Quart. J. Med.*; 17, 95, 1948.

254. FALLS, W. F.; KENNETT, L. F.; ASHWORTH, C. T., y CARTER, N. W.: Renal vasculitis in a non-fatal case of Henoch-Schönlein purpura.—*Ann. Int. Med.*; 64, 1276, 1966.
255. SANZ GUAJARDO, D.; SANZ ORTEGA, E., y BOTELLA, J.: Glomerulonefritis crónicas primitivas.—En el libro "Las glomerulonefritis", dirigido por J. Botella García.—Ed. Científico-Médica. Madrid-Barcelona, 1973.
256. BOOTELLO GIL, A., y KREISLER, J. M.: Aspectos inmunológicos de las glomerulonefritis.—En el libro "Las glomerulonefritis", dirigido por J. Botella.—Ed. Científico-Médica.—Madrid-Barcelona, 1973.
257. WHITE, R. H. R.; CAMERON, J. S., y TROUNCE, J. R.: Immunosuppressive therapy in steroid resistant proliferative glomerulonefritis accompanied by the nephrotic syndrome.—*Brit. Med. J.*; 2, 853, 1966.
258. MICHAEL, A. F.; VERNIER, R. L.; DRUMMOND, K. N.; LEVITT, J. I.; HERDMAN, R. C.; FISH, A. J., y GOOD, R. A.: Immunosuppressive therapy of chronic renal disease.—*N. Eng. J. Med.*; 276, 817, 1967.
259. EMMONS, P. R.; HARRISON, M. J. G.; HONOUR, A. J., y MITCHELL, J. R. A.: Effect of dipyridamole on human platelet behaviour.—*Lancet*; 2, 603, 1965.
260. HERDMAN, R. C.; EDSON, J. R.; PICKERING, R. J.; FISH, A. J.; MARKER, S., y GOOD, R. A.: Anticoagulants in renal disease in children.—*Am. J. Dis. Child.*; 119, 27, 1970.
261. SANCHEZ YUS, E: Comunicación personal.
262. GOUGEROT, H., y DUPERRAT, B.: The nodular dermal allergides of Gougerot.—*Brit. J. Derm.*; 66, 283, 1954.
263. RUITER, M.: Arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis (superficialis). A new dermatological concept.—*Dermatologica*; 129, 217, 1964.
264. WINKELMANN, R. K., y DITTO, W. B.: Cutaneous and visceral syndromes of necrotizing or "allergic" angitis. A study of 38 cases.—*Medicine*; 43, 59, 1964.
265. CHAMPION, R. H.: Livedo reticularis. A review.—*Brit. J. Derm.*; 77, 167, 1965.
266. BELISARIO, J. G.: Cutaneous manifestations in polyarteritis nodosa. Report of a case with livedo reticularis.—*Arch. Derm.*; 82, 526, 1960.
267. SCHWARTZ, M. N., y CASTLEMAN, B.: Rapidly fatal sepsis with consumption coagulopathy in heroin addict.—*N. Eng. J. Med.*; 285, 40, 1971.
268. BARNARD, W. G., y BURBURY, W. M.: Citado por Mills J. A. (Refer. núm. 15).
269. TORVIK, A., y BERNTZEN, A. E.: Necrotizing vasculitis without visceral involvement. Post-mortem examination of three cases with affection of skeletal muscles and peripheral nerves.—*Acta Med. Scand.*; 184, 69, 1968.
270. TEJERO, J.; YANGÜELA, J.; SANCHEZ YUS, E., y RAMON Y CAJAL, S.: Angitis necrosante por hipersensibilidad y polineuritis.—*Rev. Clin. Esp.*; 127, 729, 1972.
271. WHITTLE, H. C.; ABDULLAH, M. T.; FAKUNLE, F. A.; GREENWOOD, B. M.; BRYCESON, A. D. M.; PARRY, E. H. O., y TURK, J. L.: Allergic complications of meningococcal disease I. Clinical aspects.—*Brit. Med. J.*; 2, 733, 1973.
272. GREENWOOD, B. M.; WHITTLE, H. C., y BRYCESON, A. D. M.: Allergic complications of meningococcal disease II. Immunological investigations.—*Brit. Med. J.*; 2, 737, 1973.
273. WILKINSON, D. S.: Some clinical manifestations and associations of "allergic" vasculitis.—*Brit. J. Derm.*; 77, 186, 1965.
274. MRAZ, J. P., y NEWCOMER, V. D.: Erytema elevatum diutinum.—*Arch. Derm.*; 96, 235, 1967.
275. LERNER, A. M.; KLEIN, J. O.; CHERRY, J. D., y FINLAND, M.: New viral exanthems.—*N. Eng. J. Med.*; 269, 678, 1963.
276. MOSTO, S. J., y CASALA, A. M.: Disseminated pruriginous angiodermatitis (itching purpura).—*Brit. J. Derm.*; 91, 351, 1965.
277. STEINBERG, B.: Systemic nodular panniculitis.—*Am. J. Path.*; 29, 1059, 1953.
278. CONTRERAS, R.: Lesiones de la fiebre reumática. En la monografía "Fiebre reumática" del Instituto de Cardiología de México.—Ed. Antibióticos, S. A. Madrid, 1970.
279. FRIEDLAND, Ch.; DE MICHELI, A.; PRATI, P.; MEDRANI, G.; CONTRERAS, R., y SODIPALLARES, D.: Cicatrices isquémicas e infarto de miocardio en la cardiopatía reumática.—*Arch. Inst. Cardiol. Mex.*; 35, 257, 1965.

280. SCOTT, R. F.; THOMAS, W. A., y KISSANE, J. M.: Rheumatic pneumonitis. Pathologic features.—*J. Pediat.*; 54, 60, 1959.
281. JIMENEZ DIAZ, C.: Tratado de la Práctica Médica. Tomo I. 2.ª parte: Enfermedades del Aparato Circulatorio y de los vasos. Cap. IV. Ed. Paz Montalvo. Madrid, 1963.
282. BIRO, C. E.: Patogenia. En la monografía "Fiebre reumática" del Instituto de Cardiología de México.—Ed. Antibióticos, S. A. Madrid, 1970.
283. TALBOTT, J. H.: Collagen-vascular disease. Cap. I.—Ed. Grune-Stratton. N. York, 1974.
284. KLEMPERER, P.; POLLACK, A. D., y BAEHR, G.: Citado por Talbott, J. H. (referen. número 283).
285. DUBOIS, E. L.: Lupus erythematosus. Cap. IX.—Ed. McGraw Hill. N. York, 1966.
286. HARVEY, A. M.; SCHULMAN, L. E.; TUMULTY, A.; CONLEY, C. L., y SCHOENRICH, E. H.: Systemic Lupus erythematosus: Review of the Literature and clinical analysis of 138 cases.—*Medicine*; 33, 291, 1954.
287. JOHNSON, R. T., y RICHARDSON, E. P.: The neurological manifestations of Systemic Lupus erythematosus. A clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature.—*Medicine*; 47, 337, 1968.
288. MACK, J. W.; FRY, M. B., y Mc INTOSH, D. A.: Pulmonary hypertension in Systemic Lupus erythematosus.—*N. Eng. J. Med.*; 289, 157, 1973.
289. SERGENT, J. S., y LOCKSHIN, M. D.: Primary pulmonar hypertension and SLE.—*N. Eng. J. Med.*; 288, 1078, 1973.
290. KLEMPERER, P.; POLLACK, A. D., y BAEHR, G.: Diffuse collagen disease: Acute disseminated Lupus erythematosus and diffuse scleroderma.—*J. A. M. A.*; 119, 331, 1942.
291. COLMAN, R. W.; ROBBOY, S. J., y MINNA, J. D.: Disseminated intravascular coagulation (DIC): an approach.—*Am. J. Med.*; 52, 679, 1972.
292. ROBBINS, S. L., y ANGELL, M.: Basic pathology.—Cap. V.—Saunders, Co. Philadelphia, 1971.
293. GROSS, L.: Cardiac lesions in Libmann-Sacks disease with consideration of its relationship to acute diffuse Lupus erythematosus.—*Am. J. Path.*; 16, 375, 1940.
294. BRIDGEN, W.; BYWATERS, E. G. W.; LESSOF, M. H., y ROSS, I. P.: The heart in Systemic Lupus erythematosus.—*Brit. Heart. J.*; 22, 1, 1960.
295. TUFANNELLI, D. L., y FUKUYAMA, K.: Dermal-epidermal function in Lupus erythematosus.—*Arch. Dermat.*; 99, 652, 1969.
296. TALBOTT, J. H.: Historical background of discoid and Systemic Lupus erythematosus.—En el libro "Lupus erythematosus", de Dubois, E. L.—Cap. I.—Ed. Mc Graw Hill, N. York, 1966.
297. SIEGEL, B. M.; FRIEDMAN, I. A.; KESSLER, S., y SCHWARTZ, S. O.: Thrombohemolytic Thrombocytopenic Purpura and Lupus Erythematosus.—*Ann. Int. Med.*; 47, 1022, 1957.
298. VASSALI, P.; SIMON, G., y ROUILLER, C.: Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation.—*Am. J. Path.*; 43, 579, 1963.
299. BOHAN, A., y PETER, J. B.: Polymyositis and Dermatomyositis (First of two parts).—*N. Eng. J. Med.*; 292, 344, 1975.
300. TALBOTT, J. H.: Collagen-vascular diseases.—Cap. II.—Ed. Grune-Stratton, N. York, 1974.
301. MEDSGER, T. A., Jr.; DAWSON, W. N., Jr., y MASI, A. T.: The epidemiology of polymyositis.—*Am. J. Med.*; 48, 715, 1970.
302. PEARSON, C. M.: Patterns of polymyositis and their response to treatment.—*Ann. Int. Med.*; 59, 827, 1963.
303. ROWLAND, L. P., y SCHOTLAND, D. L.: Citado por Bohan, A., y Peter, J. B. (Refer. número 299).
304. BANKER, B. Q., y VICTOR, M.: Dermatomyositis (systemic angioathy) of childhood.—*Medicine*; 45, 261, 1966.
305. WHITAKER, J. N., y ENGEL, W. K.: Vascular deposits of immunoglobulin and complement in idiopathic inflammatory myopathy.—*N. Eng. Med.*; 286, 333, 1972.
306. SCHERER, A. T., y MASI, A. T.: Studies of ischemia in polymyositis muscle using a new histochemical technique.—*Arthritis Rheum.*; 16, 567, 1973.

307. O'LEARY, P. A.; MONTGOMERY, H., y RAGSDALE, W. E., Jr.: Dermatohistopathology of various types of scleroderma.—*Arch. Dermat.*; 75, 78, 1957.
308. SOILA, P.: Some features of angiographic findings in rheumatoid arthritis and scleroderma. *Acta Rheum. Scand.*; 10, 189, 1964.
309. FRASER, G. M.: The radiological manifestations of scleroderma (Diffuse systemic sclerosis). *Brit. J. Dermat.*; 78, 1, 1966.
310. D'ANGELO, W. A.; FRIES, J. F.; MASI, A. T., y SHULMAN, L. E.: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls.—*Am. J. Med.*; 46, 428, 1969.
311. RODNAN, G. P.; SCHREINER, G. E., y BLACK, R. L.: Renal involvement in progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma).—*Am. J. Med.*; 23, 455, 1957.
312. TRELL, E., y LINDSTROM, C.: Pulmonary hypertension in systemic sclerosis.—*Ann. Rheum. Dis.*; 30, 390, 1971.
313. BETT, D.: Gougerot's maladie trisymptomatique with cryoglobulinemia.—*Proc. Roy. Soc. Med.*; 51, 325, 1958.
314. MIESCHER, P. A., y PARONETTO, F.: Immune studies in vasculitis associated with 19 S-7 S type of cryoglobulinaemia.—*Arthritis Rheum.*; 8, 457, 1965.
315. HEWITT, J.; LEIBOWITCH, M.; CLAUVEL, J. P., y ESCANDE, J. P.: Les manifestations cutanées des cryoglobulinémies.—*Bull. Soc. Fr. Dermat. Syphil.*; 77, 630, 1970.
316. VERROUST, P.; MERY, J. P.; MOREL-MAROGER, L.; CLAUVEL, J. P., y RICHET, G.: Les lésions glomérulaires des gammopathies monoclonales et des cryoglobulinémies idiopathiques IgG-IgM.—Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker, pág. 167, Flammarion, Paris, 1971.
317. LOGOTHETIS, J.; KENNEDY, W. R.; ELLINGTON, A. E., y WILLIAMS, R. C.: Cryoglobulinemic neuropathy; incidence and clinical characteristics.—*Arch. Neurol.*; 19, 389, 1968.
318. MARSHALL, R. J., y MALONE, R. G.: Cryoglobulinaemia with cerebral purpura.—*Brit. Med. J.*; 2, 279, 1954.
319. MARIN HERNANDEZ, G.: La polimialgia reumática.—*Bol. F. J. Díaz*; 3, 493, 1971.
320. HAMILTON, C. R.; SHELLEY, W. M., y TUMULTY, P. A.: Giant-cell arteritis; including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica.—*Medicine*; 50, 1, 1971.
321. MERCHANTE, A.; ABAD, J. A.; RUBIO, P., y NAVARRO, V.: Arteritis de células gigantes con cuadro polimialgico y pérdida de visión.—*Rev. Clin. Esp.*; 107, 287, 1967.
322. HITCH, J. M.: Dermatologic manifestations of giant-cell arteritis.—*Arch. Dermat.*; 101, 409, 1970.
323. GARRIDO, M.: Cefaleas por arteritis de la temporal. En "Mesa redonda sobre Jaqueca y cefaleas vasculares", pág. 72.—Ed. Sandoz, Madrid, 1972.
324. TAKAYASU, M.: Citado por Talbott, J. H. (Refer. núm. 48).
325. SHIMIZU, K., y SANO, K.: Pulseless disease.—*J. Neuropath. Clin. Neurol.*; 1, 37, 1951.
326. MARTORELL, F.: Enfermedades de los vasos periféricos.—En el libro "Patología y Clínica Médicas", dirigido por Pedro Pons, A. Tomo II, 1.ª parte, pág. 513.—Ed. Salvat, Barcelona, 1965.
327. STRACHAN, R. W.: The natural history of Takayasu's arteriopathy.—*Quart. J. Med.*; 33, 57, 1964.
328. ALESTIG, K., y BARR, J.: Giant-cell arteritis. A biopsy study of polymyalgia rheumatica including one case of Takayasu's disease.—*Lancet*; 1, 122, 1963.
329. ROBBINS, S. L., y ANGELL, M.: Basic Pathology.—Cap. VIII.—Saunders Co.; Philadelphia, 1971.
330. RAPADO, A.: Hipertensión arterial. 2.ª parte (Clínica de la hipertensión arterial); 2.ª ed. Sandoz, Barcelona, 1974.
331. MERCHANTE, A.; DIAZ FERNANDEZ, A. J., y COLOME, J. A.: La hipertensión arterial. Conceptos actuales del problema.—En el "Libro Homenaje al Profesor Vara López", pág. 495.—Ed. Sever-Cuesta. Valladolid, 1975.
332. GIESE, J.: Renin, Angiotensin and hypertensive vascular damage: A review.—*Am. J. Med.*; 55, 315, 1973.

333. MC CORMACK, J. J.; BELAND, J., y SCHNACKLOTH, R. E.: Morphologic changes in malignant nephrosclerosis after treatment with potent antihypertensive drugs.—*Am. J. Path.*; 33, 622, 1957.
334. LOPEZ GARCIA, E., y MERCHANTE, A.: Un caso de Panarteritis nodosa con cuadro clinico poco habitual.—*Rev. Clin. Esp.*; 46, 380, 1952.
335. EDWARDS, J. E.; PARKIN, T. W., y BURCHELL, H. B.: Recurrent hemoptysis and necrotizing pulmonar alveolitis in a patient with acute glomerulonephritis and Periarthritis nodosa.—*Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*; 29, 193, 1954.
336. MC MANUS, J. F. A., y HORNSBY, A. T.: Granulomatous glomerulonephritis associated with Polyarteritis. Report of a case.—*Arch. Path.*; 52, 84, 1951.
337. VAN WYK, J. J., y HOFFMANN, C. R.: Periarthritis nodosa: A case of fatal exfoliative dermatitis resulting from "Dilantin sodium" sensitization.—*Arch. Int. Med.*; 81, 605, 1948.
338. MARTINEZ-OROZCO, F.; CANO, J. F.; VIVANCOS, J., y BALCELLS-GORINA, A.: Panarteritis nodosa asociada a antígeno Australia positivo.—*Rev. Clin. Esp.*; 139, 461, 1975.
339. FAUCI, A. S.; BALOW, J. E.; BROWN, R.; CHAZAN, J.; STEINMAN; SAHYOUN, A. I.; MONACO, A. P., y WOLFF, S. M.: Successful renal transplantation in Wegener's granulomatosis.—*Am. J. Med.*; 60, 437, 1976.
340. SASTRE CASTILLO, A., y OLIVA ALDAMIZ, H.: Asma y angeitis.—*Bol. F. J. Diaz*; 8, 35, 1976.
341. GHOSE, M. K.; SHENSA, S., y LERNER, P. I.: Arteritis of the aged (Giant cell arteritis) and fever of unexplained origin.—*Am. J. Med.*; 60, 429, 1976.
342. CARRINGTON, C. B.; ADDINGTON, W. W.; GOFF, A. M.; MADOFF, I. M.; MARKS, A.; SCHAWABER, J. R., y GAENSLER, E. A.: Chronic eosinophilic pneumonia.—*New Eng. J. Med.*; 280, 787, 1969.
343. CHESON, B. D.; BLUMING, A. Z., y ALROY, J.: Cogan's Syndrome: A Systemic Vasculitis.—*Am. J. Med.*; 60, 549, 1976.
344. MORELL, F., y RICHART, C.: Las vasculitis necrotizantes. Etiologia de la Periarthritis nodosa.—*Rev. Clin. Esp.*; 142, 197, 1976.
345. MORELL, F.; RICHART, C.; MORERA, J.; MUNCUNILL, J., y GUARDIA, J.: Periarthritis nodosa. A propósito de 14 casos.—*Rev. Clin. Esp.*; 142, 217, 1976.
346. DEL PALACIO, A.; RODRIGUEZ VALLEJO, J. L.; POZUELO, A.; MATEOS, F.; RICOY, J. R., y SCHÜLLER, A.: Panarteritis nodosa y Antígeno Australia.—*Rev. Clin. Esp.*; 142, 267, 1976.

FE DE ERRATAS

<u>Página</u>	<u>Línea</u>	<u>Dice</u>	<u>Debe decir</u>
14	19	mterial	material
32	14	granulomatisis	granulomatosis
32	34	ciametahemoglobina	cianmetahemoglobina
35	8	hialinos-granulosos	hialino-granuloso
37	13	previso	previos
37	13	ultramicrotorno	ultramicrotomo
97	15	eosinifilia	eosinofilia
104	1	co	con
110	11	neoplástica	neoplásica
122	10	suprorrenal	suprarrenal
126	33	mese	meses
136	4	pequeño	pequeños
143	6	ranal	renal
162	32	rado	raro
169	14	poliartralgia	poliartralgias
184	8	aspergitus	aspergillus
193	25	lacilazada	localizada
222	29	necrotizada	necrotizante
230	5	artropia	artropatía
250	5	allergia	alérgica
253	22	atofias	atrofias
255	5	complementos séricos	complemento sérico
262	1	deel	del
281	9	Moschowitz	Moschcowitz
283	5	Moschowitz	Moschcowitz

I N D I C E

I N D I C E

	Página
A modo de prólogo	11
Justificación	17
Introducción y clasificación	21
Material y métodos	29
Resultados	43
Discusión y comentarios	99
Panarteritis nodosa	101
Enfermedad de Churg-Strauss... ..	157
Granulomatosis de Wegener	189
Angeitis alérgicas	214
Angeitis necrotizantes entre otras enfermedades... ..	265
Diagnóstico diferencial	289
Conclusiones	303
Casuística	311
Bibliografía	447
Fe de Erratas	465